

Universidad Autónoma de Madrid

---

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



Treinta años de seguimiento en  
pacientes con Trasposición de Grandes  
Arterias operados con técnica de  
Mustard. Factores de riesgo de  
morbimortalidad

---

## **TESIS DOCTORAL**

Doctoranda:  
Alexandra Villagrà Albert

Directores:  
Raúl Burgos Lázaro  
Federico Gutiérrez Larraya

Madrid 2016

A mi “equipo” imparabile e incondicional... A mi PADRE

© Alexandra Villagrà Albert, 2016  
Correo electrónico: [sandra.villagra.albert@gmail.com](mailto:sandra.villagra.albert@gmail.com)

## Conflicto de interés

---

Alexandra Villagrà Albert se declara responsable de la recogida y uso de los datos que se presentan en este trabajo, así como de su veracidad y originalidad. Manifiesta que no tiene ningún conflicto de interés.

# Resumen de la Tesis

---

## Resumen

Introducción: En la actualidad sobreviven muchos pacientes con transposición de grandes arterias (TGA) operados con técnica de Mustard (TM) en las décadas 1960-80 que necesitan evaluaciones cardiológicas periódicas. Existe un desconocimiento sobre la situación clínica de estos pacientes que se encuentran en la actualidad en la edad adulta. Además, y debido a la naturaleza de la cardiopatía y a la propia TM, estos pacientes presentan factores de riesgo de morbimortalidad que deben ser identificados para actuar terapéuticamente sobre ellos de forma precoz, en especial la posible disfunción de un ventrículo morfológicamente derecho actuando como ventrículo sistémico. El objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia, causas y factores de riesgo a largo plazo, de la mortalidad, arritmia, disfunción del ventrículo derecho (VD), insuficiencia tricúspide, lesiones residuales y sus procedimientos terapéuticos, reoperación o realización de procedimientos percutáneos en los pacientes operados con TM.

Material y métodos: En un estudio retrospectivo unicéntrico, se extrajeron los datos de las historias clínicas (n=113) o a través de cuestionarios a pacientes y/o sus cardiólogos (n=41), de 159 supervivientes hospitalarios de la operados en el Hospital Universitario Ramón y Cajal con técnica de Mustard entre los años 1978 y 1990. En 5 pacientes se perdió el seguimiento. Se recogió de cada paciente los datos preoperatorios, operatorios, postoperatorios inmediatos y tardíos; sobre la muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia (flutter, fibrilación y taquiarritmia auricular o ventricular), implante de marcapaso, disfunción significativa del ventrículo derecho sistémico valorado por ecocardiografía, presencia de lesiones residuales y su tratamiento invasivo como la reoperación y procedimientos percutáneos. En cada factor, se anotaron la fecha, causa, grado y tiempo de su aparición desde la operación de Mustard, constituyéndose todos ellos en variables tiempo al evento. El estudio univariante se llevó a cabo aplicando el test estadístico correspondiente al tipo de variable:  $\chi^2$  o Fisher para las variables cualitativas o nominales, y el test no paramétrico de Mann Whitney para variables continuas con distribución no gaussiana. Para las variables tiempo al evento en las que conocemos los datos evolutivos, se ajustaron curvas de Kaplan-Maier para describir la probabilidad acumulada de supervivencia o de estar libre de eventos. El impacto o influencia de las variables cualitativas pre o peri-operatorias en dichas curvas se compararon con el test de Mantel and Haenszel log-rank. Se usan modelos de

regresión multivariante de Cox para estudiar factores de riesgo o predictores independientes. Se estimaron las curvas (suavizadas) de riesgo instantáneo de muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia, implante de marcapasos, reoperación y procedimiento percutáneo en cada momento de su evolución, para proporcionar los datos de riesgo en cada evento y periodo de tiempo y así construir gráficos de uso práctico. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS 20.0 para Windows considerándose significativo estadísticamente un valor de  $p \leq 0,05$ .

Resultados: La presente serie es la 4ª en el número de pacientes operados con técnica de Mustard y la 2ª en cuanto al tiempo de seguimiento (30 años). Es una serie unicéntrica, con sólo 5 pacientes perdido el seguimiento, y seguida por el mismo equipo de cardiólogos pediátricos a lo largo de 30 años. De los 159 pacientes, 102 son varones, 147 presentan TGA simple, 16 tienen cirugía previa al Mustard, 33 cirugía adicional al Mustard, 27 arritmia en el inmediato postoperatorio, 5 insuficiencia tricúspide en el inmediato postoperatorio. El seguimiento mediano fue 29,41 años IC95% (26,25-31,25). La edad mediana en el momento de la operación fue 0,58 años IC95% (0,33-1,00).

Tras treinta años de evolución, 70% de los pacientes están asintomáticos y 74% sin tratamiento médico, 97% en clase funcional I y II de la NYHA y la mayoría tiene sensación subjetiva de bienestar. Sin embargo, la mitad de ellos tienen una capacidad funcional (ergometría) limitada y el 60% tienen una menor capacidad cronotrópica al esfuerzo. Fallecen 35 (22%) pacientes durante el seguimiento, siendo las principales causas la muerte súbita y la reoperación. Sus factores de riesgo son la TGA compleja, las lesiones residuales (obstrucción de venas pulmonares y su tratamiento, la reoperación), la hipertensión pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho. No se encontró relación entre las arritmias y la mortalidad. Presentan arritmia 103 (64%) pacientes siendo sus principales tipos la disfunción sinusal y la taquiarritmia. Los factores de riesgo de la arritmia son la presencia de arritmia, o insuficiencia tricuspídea en el postoperatorio inmediato y las lesiones residuales (obstrucción de venas pulmonares y lesión residual de cualquier tipo). No se encontró relación entre la disfunción del VD y la arritmia. Presentaron disfunción moderada/severa del VD diagnosticado por ecocardiografía 24 (15%) pacientes, incrementándose marcadamente su frecuencia en los 4 últimos años. Sus factores de riesgo son la presencia de arritmia e insuficiencia tricúspide (IT) moderada/severa en el postoperatorio inmediato y la HP. Presentan lesiones residuales 94 (60%) pacientes (37 obstrucción de las venas cavas, 8 obstrucción de venas pulmonares, 19 comunicación interauricular residual, 12 estenosis pulmonar residual), siendo las lesiones leves en su mayoría. Un total de 35 (21%) casos necesitaron tratamiento invasivo consistente en reoperación (20 pacientes, 12%) y procedimientos percutáneos (15 pacientes, 9%). De los 20 reoperados fallecieron 8. No hubo

mortalidad en los procedimientos percutáneos. Los factores de riesgo de las lesiones residuales y su tratamiento invasivo son: La TGA compleja, la cirugía previa y las propias lesiones residuales. La HP se asocia con la mortalidad, disfunción del VD, IT, TGA compleja y grado III y IV de la NYHA. En la edad adulta la mortalidad, incidencia de arritmia y lesiones residuales y reoperación es menor que en la edad infantil o de la adolescencia; sin embargo en el adulto la incidencia de implante de marcapaso y disfunción del VD es mayor.

**Conclusión:** La mayoría de los pacientes operados con TM sobreviven, están sin tratamiento y tienen una sensación subjetiva de bienestar. La mortalidad, la incidencia de arritmia y lesiones residuales son menores en la edad adulta. Las lesiones residuales y sus reoperaciones son factores determinantes de riesgo de mortalidad y arritmias, la disfunción del VD de mortalidad, la HP de mortalidad y disfunción VD y la TGA compleja de mortalidad y lesión residual. La detección de estos factores de riesgo puede prevenir o mitigar la incidencia y gravedad de las complicaciones.

**Descriptores (DeCS):** Trasposición de grandes vasos, mortalidad, muerte súbita cardíaca, arritmia cardíaca, arritmia sinusal, taquiarritmia, marcapaso artificial, disfunción ventricular derecha, hipertensión pulmonar.

## Abstract

Introduction: Currently, there are many patients living with transposition of the Great Arteries (TGA) that have been operated with the Mustard Technique (MT) during the decades 1960-80, who need regular cardiological assessments. There is lack of knowledge regarding the clinical condition of these patients who have already entered adulthood. Furthermore, due to the nature of the disease and the MT itself, these patients have risk factors for morbidity and mortality that should be identified to prevent further complications. Especially important is to look out for the potential dysfunction of the morphologic right ventricle acting as the systemic ventricle. The aim of this study was to clarify the incidence, causes and risk factors for long-term mortality, and morbidity of these patients.

Methods: 159 patients with TGA survived the MO performed at University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, from 1978 to 1990. This is a single-center retrospective study. Data from medical records ( $n = 113$ ) or through questionnaires to patients and / or their cardiologists ( $n = 41$ ), were collected. There were 5 patients who were lost during follow up. We collected preoperative, operative, postoperative data in each patient, looking for late death, sudden death, arrhythmia, tachyarrhythmia (flutter, fibrillation and atrial or ventricular tachyarrhythmia), pacemaker implantation, significant dysfunction of the systemic right ventricle assessed by echocardiography, presence of residual lesions and their invasive treatment (reoperation and percutaneous procedures). For each subject, the date, cause, extent and time of occurrence were recorded, in order to convert them into time dependent variables. A univariate study was carried out by applying the statistical test for the type of variable:  $\chi^2$  or Fisher for qualitative or nominal variables, and the non-parametric Mann Whitney test for continuous variables with non-Gaussian distribution. For time to event variables in which we knew the evolutionary data, Kaplan-Maier curves were adjusted to describe the cumulative probability of survival or freedom from events. The impact or influence of pre or peri-operative qualitative variables in these curves was compared with the Mantel and Haenszel test log-rank. Multivariate models Cox regression was used to study risk factors or independent predictors. Curves (smoothed) instantaneous risk of death, sudden death, arrhythmia, tachyarrhythmia pacemaker implant, reoperation and percutaneous procedure at each moment of evolution were estimated to provide risk data in each event and periods of time in order to create practical graphics. Statistical analyzes were performed using SPSS 20.0 for Windows programs considered statistically significant a value at  $p \leq 0.05$ .

Results: This cohort of Mustard patients represents the fourth largest in scientific literature, and the second with most follow up (30 years). Five patients were lost to follow up. All patients were followed by the same team of pediatric cardiologists over 30 years. Of the 159 patients, 102 were male, 147 have a simple



TGA, 16 with surgeries prior to the Mustard procedure, 33 with surgeries additional to Mustard, 27 with postoperative arrhythmia and 5 with postoperative tricuspid regurgitation. The median follow-up was 29.41 years CL95% (26.25 to 31.25). The median age at the time of the operation was 0.58 years 95% CL (0.33 to 1.00).

At the end of follow up, 70% of patients were asymptomatic, 74% without medical treatment, 97% in functional class I and II of the NYHA and most have a subjective feeling of well-being. However, half of them have a limited functional capacity (ergometry) and 60% have less chronotropic effort capacity.

Thirty five (22%) patients have died at the end of the follow up. Main causes of death were sudden death and reoperation. Their risk factors are complex TGA, residual lesions (obstruction of pulmonary veins and its treatment, reoperation), pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. No relationship between arrhythmias and mortality was found. 103 (64%) patients showed arrhythmia. The sick sinus rhythm and tachy-arrhythmia were the more frequent arrhythmic types. Risk factors for arrhythmia were the presence of postoperative arrhythmia, or tricuspid regurgitation and the presence of residual lesions (obstruction of pulmonary veins and residual damage of any kind). No relationship between RV dysfunction and arrhythmia was found. 24 (15%) patients showed moderate / severe RV dysfunction diagnosed by echocardiography. The number of patients with RV dysfunction markedly increased in the last 4 years of follow up. Risk factors are the presence of postoperative arrhythmia and/or moderate / severe tricuspid insufficiency and pulmonary hypertension. 94 (60%) patients have residual lesions (37 caval obstruction, 8 pulmonary venous obstruction, 19 residual atrial septal defect, 12 residual pulmonary stenosis), mostly mild. 35 (21%) required invasive therapeutic procedures as reoperation (20 patients, 12%) and percutaneous techniques (15 patients, 9%). 8 out of 20 re-operated patients died. There was no mortality among patients having percutaneous procedures. Risk factors for residual lesions and their invasive treatment were: Complex TGA, surgery prior to the Mustard Operation and the residual lesions themselves. Pulmonary hypertension is associated with mortality, RV dysfunction, tricuspid insufficiency, complex TGA and grade III and IV of the NYHA. Mortality, incidence of arrhythmia and incidence of residual lesions and reoperation are less frequent during the adult period than during childhood or adolescence; however the incidence of pacemaker implantation and RV dysfunction is greater in adults

Conclusion: Most patients are alive, without need for medication and with a subjective sense of wellbeing, 30 years after the Mustard Operation. Mortality, the incidence of arrhythmia and residual lesions are less among adults. The residual lesions and their reoperations are risk factors for mortality and arrhythmias, RV dysfunction for mortality, pulmonary hypertension for mortality and RV

dysfunction, and the complex TGA for mortality and residual lesions. The detection of these risk factors can prevent or mitigate the incidence and severity of complications.

**Descriptores MeSH:** Transposition of the great arteries, Arterial Switch Operation, Mustard Operation, Mortality Determinants, Sudden Cardiac Death, Cardiac Arrhythmias, sick sinus syndrome, Cardiac Pacemaker, Artificial, Right Ventricular Dysfunction, Pulmonary Hypertension

# ÍNDICE GENERAL

---

	<u>Página</u>
ÍNDICE DE FIGURAS .....	23
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	27
ÍNDICE DE TABLAS .....	29
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS .....	33
TEXTO PRINCIPAL	
1. Introducción .....	35
2. Justificación, Hipótesis y Objetivos .....	65
3. Material y Métodos .....	67
4. Resultados .....	85
5. Discusión .....	135
6. Conclusiones .....	177
7. Bibliografía .....	179
ANEXOS	
1. Síntesis cronológica de los procedimientos terapéuticos en la TGA .....	207
2. Autorización del presente estudio por parte del Comité Ético del HURC .....	209
3. Autorización del presente estudio por parte del Comité Ético del HURC .....	210

4. Cuestionario para los pacientes o familiares seguidos en otros hospitales diferentes al Hospital Universitario Ramón y Cajal .....	214
5. Cuestionario para los pacientes o familiares seguidos en otros hospitales diferentes al Hospital Universitario Ramón y Cajal .....	219
CURRICULUM VITAE .....	225

# ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1	Corazón normal
Figura 2	Transposición de Grandes Arterias
Figura 3	Circulación normal en serie
Figura 4	Circulación de la TGA en paralelo
Figura 5	A: Alfred Blalock. B: C. Rollins Hanlon. C: Atrioseptectomía de Blalock Hanlon.
Figura 6	Cerclaje o banding de la arteria pulmonar
Figura 7	Izquierda: La típica fístula de Blalock Taussig modificada. Derecha: Idem con ampliación de CIA con técnica de Blalock Hanlon en TGA, CIV y EP.
Figura 8	Operación de Baffes
Figura 9	A y B: Técnica de Senning C: Estadio final de la Técnica de Senning D: Foto de Ake Senning
Figura 10	A: Técnica original de Mustard B: Foto de William Thornton Mustard (1914–1987)
Figura 11	Atrioseptostomía percutánea con técnica de Rashkind y Miller
Figura 12	Operación de Rastelli.
Figura 13	Operación anatómica de Jatene. A: Trasposición de grandes arterias con septo interventricular íntegro B: Cierre de la comunicación interatrial y ductus C: Sección de aorta y arteria pulmonar y resección de las arterias coronarias. D: Anastomosis de la aorta distal con la arteria pulmonar proximal para formar la neo-aorta e implante de las coronarias en la neo-aorta; anastomosis de la arteria pulmonar distal con la aorta proximal para formar la neo-arteria pulmonar ampliada con un parche.

E: Técnica completa de Jatene

F: Foto de Adif Jatene

- Figura 14 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Número de operaciones de Mustard y Jatene
- Figura 15 TGACC y corrección fisiológica de sus lesiones asociadas.  
A: TGACC sin lesiones asociadas.  
B: TGACC con lesiones asociadas: CIV, EP, IT  
C: Corrección fisiológica
- Figura 16 TGACC y corrección anatómica “Doble Switch”
- Figura 17 Técnica de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Figura 18 Curva de Kaplan Meier de supervivencia
- Figura 19 Riesgo instantaneo de muerte
- Figura 20 La TGA compleja se asocia a peor curva de supervivencia
- Figura 21 La obstrucción de venas pulmonares empeora la supervivencia
- Figura 22 La hipertensión pulmonar empeora la supervivencia
- Figura 23 Curva de Kaplan Meier, libre de muerte súbita
- Figura 24 Riesgo instantaneo de muerte súbita
- Figura 25 Curva de supervivencia libre de arritmia
- Figura 26 Riesgo instantaneo de arritmia
- Figura 27 Curva de de supervivencia libre de disfunción sinusal
- Figura 28 Curva de Kaplan Meier libre de BAV
- Figura 29 La arritmia en el inmediato postoperatorio empeora la curva libre de arritmia tardía

Figura 30	La insuficiencia tricuspide en el inmediato postoperatorio empeora la curva libre de arritmia tardía
Figura 31	La presencia de lesión residual de cualquier tipo empeora la curva libre de arritmia tardía
Figura 32	La presencia de obstrucción de venas pulmonares empeora la curva libre de arritmia tardía
Figura 33	Curva de Kaplan Meier libre de taquiarritmia
Figura 34	Riesgo instantaneo de taquiarritmia
Figura 35	La arritmia inmediata postoperatoria se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia.
Figura 36	La IT inmediata postoperatoria se asocia con una peor curva se supervivencia libre de taquiarritmia.
Figura 37	La obstrucción de cavas se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia
Figura 38	La obstrucción de venas pulmonares se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia.
Figura 39	Curva de supervivencia libre de marcapaso
Figura 40	Curva de riesgo instantaneo de implante de marcapaso
Figura 41	La presencia de arritmia postoperatoria se asocia con una peor curva de supervivencia libre de marcapaso
Figura 42	La presencia de EP moderado/severo se asocia con una peor curva de supervivencia libre de marcapaso.
Figura 43	Curva de supervivencia libre de disfunción del VD sistémico (ecocardiografía)
Figura 44	Riesgo instantáneo de disfunción moderada/severa del VD

Figura 45	La IT inmediata postoperatoria se asocia con una peor curva de supervivencia libre de disfunción del VD sistémico
Figura 46	La HP se asocia con una peor curva de supervivencia libre de disfunción del VD sistémico.
Figura 47	Curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 48	Riesgo instantáneo de reoperación
Figura 49	La TGA compleja se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 50	La cirugía previa se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 51	La obstrucción de cavas se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 52	La obstrucción de venas pulmonares se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 53	La lesión residual se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación
Figura 54	Curva de supervivencia libre de procedimiento percutaneo
Figura 55	Riesgo instantáneo de procedimiento percutáneo.
Figura 56	La lesión residual se asocia con una peor curva de supervivencia libre de procedimiento percutaneo
Figura 57	La obstrucción de cavas se asocia con una peor curva de supervivencia libre de procedimiento percutaneo
Figura 58	Posición de los tres fascículos auriculares de conducción entre los dos nodos



# ÍNDICE DE ESQUEMAS

---

- Esquema 1      Diagrama de la serie de pacientes con TGA operados con técnica de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Esquema 2      Seguimiento en los 159 pacientes supervivientes en el Hospital Universitario Ramón y Cajal y otros hospitales

# ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1	Centros con el mayor número de pacientes operados con TM
Tabla 2	Periodo pre y peri-operatorios. Datos Cualitativos
Tabla 3	Periodo pre y peri-operatorios. Datos Cuantitativos
Tabla 4	Seguimiento a largo plazo
Tabla 5	Variables tardías
Tabla 6	Mortalidad tardía. Datos Cualitativos
Tabla 7	Mortalidad tardía. Datos Cuantitativos
Tabla 8	Mortalidad tardía. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 9	Mortalidad tardía. Análisis Multivariante Cox
Tabla 10	Muerte súbita. Datos Cualitativos
Tabla 11	Muerte súbita. Características de los pacientes
Tabla 12	Muerte súbita. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 13	Muerte súbita. Análisis Multivariante Cox
Tabla 14	Arritmia tardía. Datos Cualitativos
Tabla 15	Arritmia tardía. Datos Cuantitativos
Tabla 16	Arritmia tardía. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 17	Arritmia tardía. Análisis Multivariante de Cox
Tabla 18	Taquiarritmias. Datos Cualitativos
Tabla 19	Taquiarritmias. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox

Tabla 20	Taquiarritmias. Análisis Multivariante de Cox
Tabla 21	Implante de marcapaso. Datos Cualitativos
Tabla 22	Implante de marcapaso. Datos Cuantitativos
Tabla 23	Implante de Marcapaso. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 24	Implante de Marcapaso. Análisis Multivariante de Cox
Tabla 25	Disfunción moderada/severa del VD sistémico. Datos Cualitativos
Tabla 26	Disfunción del VD sistémico. Datos Cuantitativos
Tabla 27	Disfunción del VD sistémico. Evolución de la disfunción del VD de los supervivientes en el año 2000 y 2013
Tabla 28	Disfunción del VD sistémico. Comparación de los parámetros ecocardiográficos vs RM/MN
Tabla 29	Disfunción moderada/severa del VD sistémico en ecocardiografía. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 30	Disfunción del VD sistémico por ecocardiografía. Análisis Multivariante de Cox
Tabla 31	Disfunción moderada/severa del VD sistémico en RM/MN. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher
Tabla 32	Insuficiencia valvular tricuspídea (IT). Datos Cualitativos
Tabla 33	Insuficiencia tricúspide moderada/severa tardía. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher
Tabla 34	BNP en sangre. Datos Cualitativos
Tabla 35	BNP en sangre. Datos Cuantitativos
Tabla 36	BNP >100 picogramos/ml. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher. Mann Whitney

Tabla 37	Sensación subjetiva de bienestar y respuesta al ejercicio. Datos Cualitativos
Tabla 38	Clase Funcional III y IV NYHA. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher
Tabla 39	Capacidad funcional. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher
Tabla 40	Lesiones residuales, reoperación y procedimientos percutáneos. Datos Cualitativos
Tabla 41	Lesiones residuales, reoperación y procedimiento percutáneo. Datos Cuantitativos
Tabla 42	Reoperación. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox
Tabla 43	Procedimientos percutáneos. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox.
Tabla 44	Lesión residual. Análisis univariante. Test X <sup>2</sup> /Fisher
Tabla 45	Lesión residual. Análisis Multivariante de Cox
Tabla 46	TGA compleja e Hipertensión pulmonar. Datos Cualitativos
Tabla 47	TGA compleja. Análisis univariante. Test X <sup>2</sup> /Fisher o Mann Whitney
Tabla 48	Hipertensión pulmonar. Análisis univariante. Test X <sup>2</sup> /Fisher
Tabla 49	Seguimiento de pacientes operados con técnica de Mustard. Series en orden de más a menos años de seguimiento.
Tabla 50	Síntesis de factores de riesgo o protección

# ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

---

AD	Aurícula derecha
AI	Aurícula izquierda
AV	Aurículo - ventricular
BNP	“Brain Natriuretic Peptide” o péptido natriurético cerebral
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
DAI	Desfibrilador automático implantable
ECG	Electrocardiograma de 12 derivaciones
EP	Estenosis valvular/subvalvular/supravalvular pulmonar
FE	Fracción de eyección en %
HP	Hipertensión pulmonar
HR	Hazard ratio
HURC	Hospital Universitario Ramón y Cajal
IC	Intervalo de confianza
IECAS	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IT	Insuficiencia tricúspide
MN	Medicina Nuclear (Ventriculografía isotópica)
MS	Muerte súbita
NT-proBNP	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association. Clasificación funcional
OR	Odds ratios
PCR	Parada cardiorespiratoria
RM	Resonancia magnética
RIC	Rango intercuartílico 25%-75% (Para las variables no gaussianas)
TAPSE	Excursión sistólica del plano valvular tricuspídeo (ecocardiografía) <i>“Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)”</i>
TGA	Trasposición de Grandes Arterias
TGACC	Trasposición de Grandes arterias congénitamente corregida
TGASI	Trasposición simple o con septo interventricular intacto

TJ	Técnica de Jatene
TS	Técnica de Senning
TM	Técnica de Mustard
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
vvpp	Venas pulmonares

# TEXTO PRINCIPAL

---

## Título de la Tesis

---

“Treinta años de seguimiento en pacientes con Trasposición de Grandes Arterias operados con técnica de Mustard. Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad”

### 1. Introducción

---

En la actualidad, muchos pacientes con transposición de grandes arterias (TGA) operados con técnica de Mustard (TM) en las décadas de los años 1960-1980 precisan evaluaciones cardiológicas periódicas. Existe desconocimiento sobre la situación clínica de estos pacientes que han entrado en la edad adulta. Además, y debido a la naturaleza de la cardiopatía y a la propia TM, estos pacientes presentan factores de riesgo de morbilidad y mortalidad que deben ser identificados para actuar terapéuticamente sobre ellos de forma precoz. Por otro lado, los resultados a largo plazo de la TM podrán ser comparados con los operados con la técnica de Jatene (TJ), técnica actual de elección para los pacientes con TGA. Hace años la TJ sustituyó a la TM en la cirugía de la TGA, con el objetivo de conseguir mejores resultados a largo plazo, hecho que aun no se ha confirmado.

Además la TM se está usando hoy día en pacientes con trasposición de grandes arterias congénitamente corregida (TGACC), en la que se podrían aplicar los conocimientos que se extraigan de la evolución a largo plazo en los pacientes operados con la TM en la TGA. Ambas cardiopatías, la TGA y la TGACC tienen una característica singular: El ventrículo derecho (VD) cuya anatomía y fisiología está preparada para bombear sangre a baja presión hacia los pulmones, debe soportar presiones sistémicas. En realidad se trata de un VD sistémico. Esta característica singular genera la duda razonable de si el VD sistémico será capaz de mantener su función a lo largo de la vida en ambas patologías. Precisamente la TM asociada a la TJ o a la técnica de Rastelli se usa para corregir la doble discordancia aurículo-ventricular y ventrículo-arterial de la TGACC, con el objetivo de que se normalice la función de ambos ventrículos: El VD derecho está preparado para bombear sangre en un sistema de bajas presiones, como en la fisiología normal, y el izquierdo

(ventrículo sistémico) para bombear sangre en un sistema de altas presiones. Se desconoce la evolución a largo plazo de estas operaciones complejas (con TM incluida) en la TGACC, sobre la que se podría equiparar la experiencia tardía de la TM en la TGA. En este trabajo se intenta dar respuesta a estas cuestiones.

En la introducción, se exponen los conceptos fisiopatológicos que puedan facilitar la comprensión de esta patología.

## 1.1. Trasposición de Grandes Arterias (TGA)

<p><b>Figura 1. Corazón normal</b>  AD= Aurícula derecha. Ao=Aorta. AP= Arteria pulmonar. APD= Arteria pulmonar derecha. API= Arteria pulmonar izquierda. VCS= Vena cava superior. VCI= Vena cava inferior. VD= Ventrículo derecho. VI= Ventrículo izquierdo. VPD= Venas pulmonares derechas. VPI= Venas pulmonares izquierdas. Se representa <b>en color azul la sangre venosa desaturada</b> y <b>en rojo la sangre con oxígeno</b>. La aorta se coloca posterior y a la derecha respecto a la arteria pulmonar.  Extraído de: Villagrà. F. La Web de las Cardiopatías congénitas. [Internet]. Fecha inicio 25/04/98. Actualizado 22/05/2011. Citado el 25/11/15. Disponible en: <a href="http://www.cardiopatiascongenitas.net">http://www.cardiopatiascongenitas.net</a></p>	<p><b>Figura 2. Trasposición de Grandes Arterias</b>  La aorta se sitúa anterior y a la derecha respecto a la arteria pulmonar. La comunicación interauricular y ductus permiten el intercambio de sangre entre el lado derecho e izquierdo siendo esencial para la supervivencia.  Abreviaturas, colores y referencia como en la Figura 1.</p>

En el corazón normal, la aurícula derecha (AD) se conecta con el VD a través de la válvula tricúspide y el VD con la arteria pulmonar a través de la válvula sigmoidea pulmonar. En el lado izquierdo del corazón, la aurícula izquierda (AI) se conecta con el ventrículo izquierdo (VI) a través de la válvula mitral y el VI con la aorta a través de la válvula sigmoidea aórtica. La normal relación de las estructuras

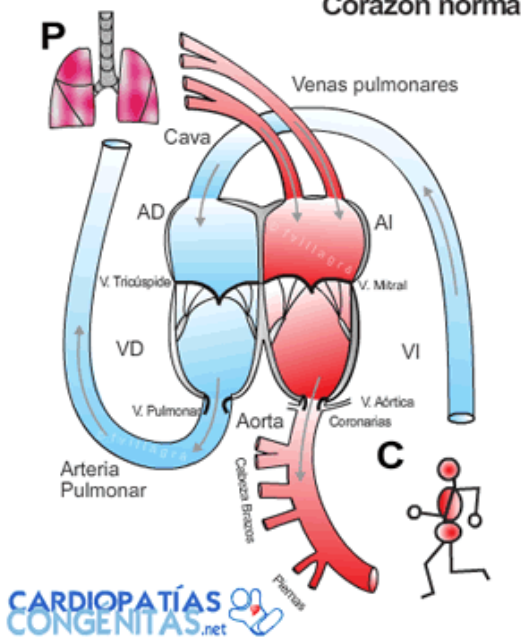
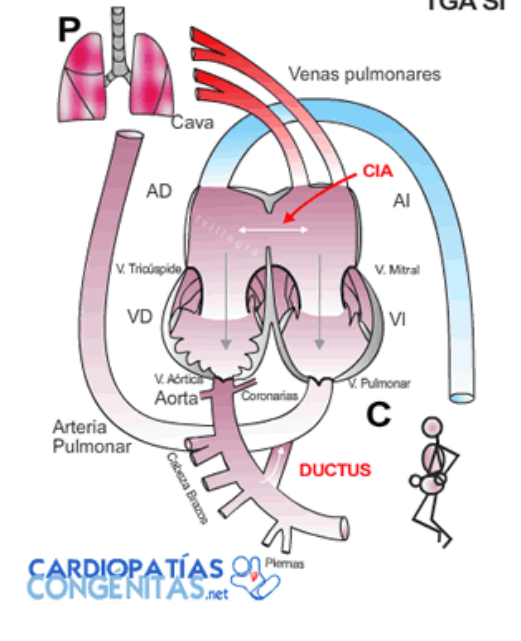


cardiacas se define como doblemente concordante: Entre las aurículas y ventrículos (concordancia aurículo-ventricular) y entre los ventrículos y arterias (concordancia ventrículo-arterial). Anatómicamente la aorta se sitúa posterior y a la derecha de la arteria pulmonar que se localiza anterior y a la izquierda (Figura 1)<sup>1</sup>.

La TGA es una cardiopatía congénita en la que la aorta nace del VD y la arteria pulmonar del VI. Los grandes vasos que salen del corazón, la aorta y la arteria pulmonar, han cambiado sus posiciones, ocasionando una relación patológica de las estructuras cardiacas. La AD se conecta con el VD a través de la válvula tricúspide, manteniendo su normal relación. Sin embargo el VD se conecta de forma patológica con la aorta a través de la válvula sigmoidea aórtica. En el lado izquierdo del corazón ocurre lo mismo: La AI se conecta con el VI a través de la válvula mitral, manteniendo su normal relación; sin embargo el VI se conecta de forma patológica con la arteria pulmonar a través de la válvula sigmoidea pulmonar. En base a esta peculiar relación de las estructuras cardiacas, la TGA presenta concordancia aurículo-ventricular y discordancia ventrículo-arterial. Anatómicamente la aorta se sitúa anterior respecto a la arteria pulmonar y de forma típica, a la derecha. A esta posición se la denomina d-aorta o aorta en dextroposición. Con menos frecuencia, la aorta se sitúa a la izquierda, denominándose a esta posición l-aorta o aorta en levoposición. Típicamente la arteria pulmonar se sitúa posterior y a la izquierda de la aorta. En los primeros días de vida la TGA se acompaña de una comunicación interauricular (CIA) tipo foramen oval y un ductus permeable que permiten la comunicación y paso de sangre entre el corazón derecho e izquierdo (Figura 2)<sup>1</sup>.

La circulación sanguínea en el corazón normal se realiza mediante dos sistemas en serie. El corazón derecho se encarga de llevar la sangre desaturada que proviene del cuerpo a los pulmonares, y el corazón izquierdo se encarga de llevar la sangre oxigenada que proviene de los pulmonares a todo el cuerpo (Figura 3)<sup>1</sup>. Sin embargo en la TGA, la circulación sanguínea se realiza mediante dos sistemas en paralelo. El corazón derecho se encarga de llevar la sangre desaturada que proviene del cuerpo, de nuevo al cuerpo, y el corazón izquierdo se encarga de llevar la sangre oxigenada que proviene de los pulmones de nuevo a los pulmones (Figura 4)<sup>1</sup>.

La circulación sanguínea de la TGA postnatal con dos sistemas en paralelo, es incompatible con la vida, y el niño podría fallecer una vez que se secciona el conducto umbilical y se separa al recién nacido de la placenta. Este sobrevive gracias a la presencia habitual de la CIA y el ductus arterioso que permiten el intercambio de sangre entre los dos sistemas (Figura 2)<sup>1</sup>; de forma que, parte de la sangre desaturada pasa al corazón izquierdo y a los pulmones, y parte de la sangre oxigenada al corazón derecho y al cuerpo. Es necesario que la CIA tenga un tamaño grande y que el ductus neonatal no se ocluya espontáneamente, para que dicho intercambio sea suficiente.

 <p><b>Corazón normal</b></p>	 <p><b>TGA SI</b></p>
<p><b>Figura 3. Circulación normal en serie.</b>  <b>La sangre sin oxígeno (de color azul)</b> que proviene del cuerpo (C) entra en la aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar hacia los pulmones (P) en donde se oxigena. La <b>sangre oxigenada (de color rojo)</b> de los pulmones entra por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta hacia todo el cuerpo (C). La circulación de <b>la sangre desaturada</b> se continúa con la de la <b>sangre oxigenada</b> y ésta de nuevo por la de <b>la no oxigenada</b>. Ambas circulaciones cursan en serie.  <i>Abreviaturas, colores y referencia como en la Figura 1.</i></p>	<p><b>Figura 4. Circulación de la TGA en paralelo.</b>  <b>La sangre sin oxígeno (de color azul)</b> que proviene del cuerpo (C) entra en la aurícula derecha en la que se mezcla con sangre oxigenada que proviene a través de la CIA, originando <b>sangre “de mezcla” de color marrón</b> que pasa por el ventrículo derecho hacia el cuerpo (C). <b>La sangre oxigenada de los pulmones, de color rojo</b>, entra por las venas pulmonares a la aurícula izquierda en la que se mezcla con sangre sin oxígeno dando lugar a <b>sangre “de mezcla” de color marrón</b> que pasa después al ventrículo izquierdo y aorta hacia los pulmones (P) de nuevo. Ambas circulaciones cursan en paralelo.  <i>Abreviaturas, colores y referencia como en la Figura 1.</i></p>

La historia natural de la TGA tiene muy mal pronóstico. Sólo la mitad de los niños con TGA sobreviven el primer mes de vida y el 85% fallecen en los primeros 6 meses de edad, siendo la vida media de 3 meses<sup>2</sup>. Cullum<sup>3</sup> revisó en su tesis doctoral hace 50 años, 655 casos con TGA en California y constató que en el momento del nacimiento no hay fallecidos, a la semana de vida la mortalidad es del 28,7%, al mes 51,6%, a los 6 meses 86,2%, al año 89,3% y a los 22 años 100%. Blalock y Hanlon encuentran en 117 lactantes con TGA una expectativa de vida media de 5,5 meses<sup>4</sup>.

La prevalencia de la TGA es de 1 por cada 4.500-5.000 neonatos<sup>3,5</sup>, constituyendo el 5-8% de las cardiopatías congénitas y el 20% de las autopsias de cardiopatías congénitas<sup>6,7</sup>. La relación hombre/mujer con TGA es de 2:1<sup>3</sup>, es decir 2/3 de los pacientes con TGA son hombres y 1/3 mujeres<sup>8</sup>.

## 1.2. Tipos de TGA y Anomalías Asociadas

---

Existen dos tipos básicos de TGA: La simple y la compleja. Se define la TGA simple (también conocida como TGA con septo interventricular intacto o TGASI) si no presenta patología asociada, salvo anomalías menores como CIA, ductus, coartación de aorta o comunicación interventricular (CIV) pequeña. Se considera compleja, si la TGA se asocia con CIV grande y/o estenosis pulmonar (EP) que incluye todo tipo de obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo. El 62-74% de las TGA son simples y 26-38% complejas<sup>3,9,10</sup>. Típicamente la TGA compleja tiene una CIV grande que unida a CIA y ductus, permite un adecuado intercambio sanguíneo entre las circulaciones cardíacas derecha e izquierda; y por tanto una adecuada oxigenación. Así pues, el mecanismo fisiopatológico de la TGA compleja no es la desaturación de la sangre y la hipoxemia como ocurre en la TGA simple, sino el hiperaflujo pulmonar y la insuficiencia cardíaca severa que provoca el exceso de sangre desde el VD al VI a través de la CIV; por esta razón algunos casos de TGA compleja desarrollan hipertensión pulmonar (HP). Ésta es progresiva y termina siendo irreversible, pero tiene la ventaja de evitar en los primeros meses el hiperaflujo pulmonar y la insuficiencia cardíaca. Excepcionalmente la HP puede complicar la TGA simple<sup>11</sup>.

Existe un grupo de pacientes con TGA compleja con CIV y EP asociadas, en las que este hecho proporciona una situación fisiopatológica equilibrada en que la CIV facilita una adecuada oxigenación y la EP evita la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar. Estos mecanismos condicionan la historia natural de la TGA compleja haciéndola más benigna y prolongando la expectativa de vida respecto a las TGA simples. Según Cullum<sup>3</sup> mientras que la vida media en la TGA simple es solo de 1,3 mes, en la TGA con CIV es de 3,3 meses, en la TGA con hipertensión pulmonar de 2 años y en la TGA con CIV y EP de 4,8 años.

La CIV está presente en el 24<sup>9</sup>-37<sup>30</sup>% de las TGA, existiendo varios tipos<sup>12</sup>: un tercio de las CIVs son perimembranasas, unas son pequeñas (de 2-3 mm) y otras de tamaño mayor. Un 30-35% de las CIVs son de localización infundibular o conal y se originan por mal alineamiento entre los ventrículos y arterias. Esto es debido al desplazamiento anterior del septo infundibular que aplasta el tracto de salida aórtico, o al desplazamiento infundibular posterior que comprime el tracto de salida ventricular izquierdo y origina una EP. Otro de los mecanismos puede ser el cabalgamiento conal subaórtico, o bien el defecto posterior del septo infundibular. Existe un tercer grupo de CIVs, en las del septo de entrada es de tipo canal, y finalmente un cuarto grupo, las musculares. Pueden coexistir varias de un solo tipo o de tipos diferentes en un mismo paciente, dando lugar a casos de TGA con CIVs múltiples. En relación a las grandes arterias, la CIV puede ser subaórtica, subpulmonar, doblemente relacionada con ambas arterias o no relacionadas con ninguna.

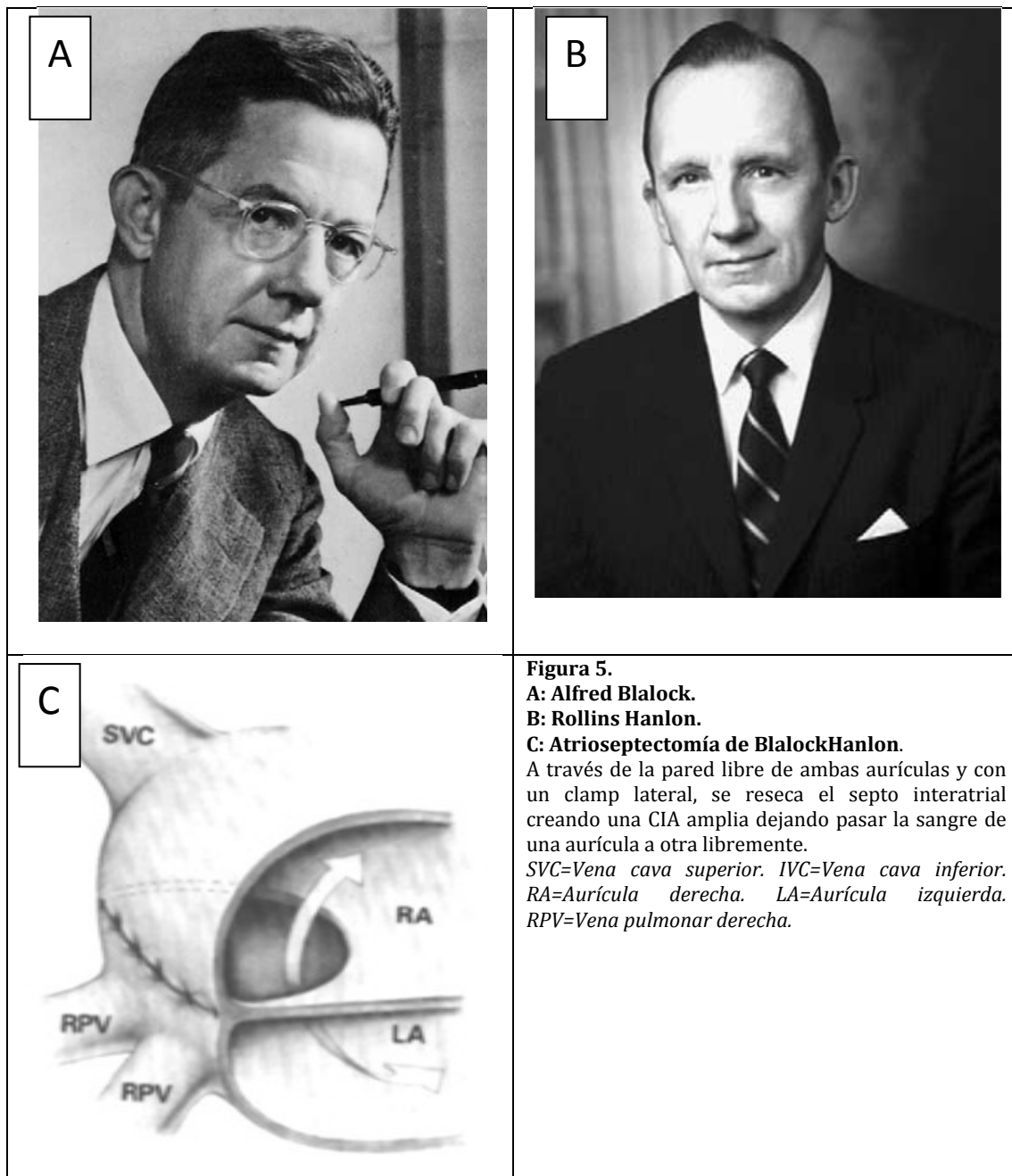
La EP, con o sin CIV, está presente en el 9<sup>3</sup>-38<sup>13</sup>% de las TGAs. Los tipos de EP han sido descritos por Sansan<sup>14</sup>: de 74 pacientes con EP, 7 (9% ) tienen un diafragma fibroso subpulmonar que se extiende hasta la valva anterior mitral y que suele acompañarse de CIV; 31 pacientes (42%) presentan un túnel fibromuscular como tracto de salida ventricular izquierdo originado por el desplazamiento posterior del septo infundibular, al que suele asociarse un anillo valvular pulmonar hipoplásico y una CIV; en 27 casos (37%), la EP se acompaña de una protrusión del septo infundibular y aposición de la válvula mitral; en 11 pacientes coexistían aneurismas del septo membranoso, tejido redundante de la válvula mitral o cleft mitral; finalmente en algún caso se observó EP supraválvular o atresia valvular pulmonar. La EP puede ser también dinámica<sup>15</sup>, y progresar hasta un grado funcionalmente severo.

En el 4% de los casos aparecen alteraciones de la válvula tricúspide, siendo su incidencia mayor en los casos con CIV asociada<sup>12</sup>. Los velos tricuspídeos pueden ser redundantes y displásicos. El anillo tricuspídeo puede estar dilatado y provocar una insuficiencia valvular tricuspídea. Otras pero raras anomalías significantes de la válvula tricuspídea incluyen el cabalgamiento, el “straddling” y la hipoplasia. La coartación de aorta e hipoplasia del arco aórtico puede asociarse a la TGA<sup>12</sup>: Esta asociación es rara en las TGA simples, pero puede afectar al 7-10% de los casos de TGA con CIV asociada, en especial si ésta es subpulmonar y existe desplazamiento del septo infundibular hacia adelante como ocurre en el Taussig Bing.

### 1.3. Técnicas Quirúrgicas Paliativas en la TGA

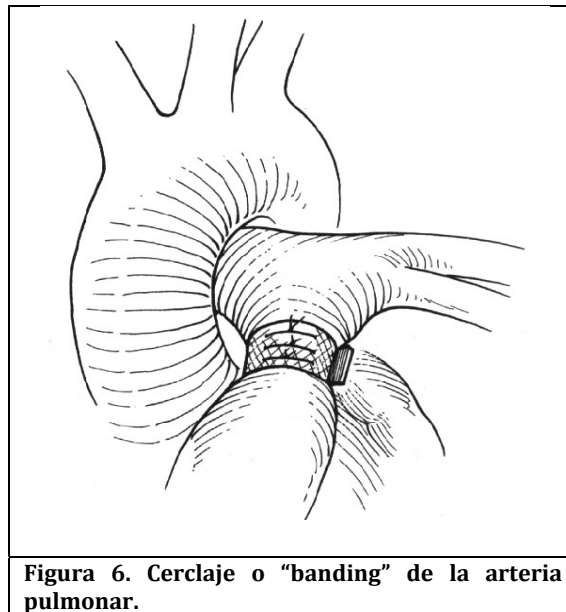
Anexo 1: Se expone la secuencia histórica de los procedimientos terapéuticos en los pacientes con TGA.

Conscientes de la importancia de la CIA para la supervivencia del neonato con TGA, Alfred Blalock y C. Roling Hanlon<sup>16</sup> propusieron una atrioseptectomía quirúrgica en estos niños, consistente en reseca el septo interatrial ampliando el tamaño de la CIA y facilitando el intercambio de sangre entre las aurículas, y así, disminuir la hipoxemia (Figura 5). Con esta técnica, lograron la supervivencia de 3 de 12 niños con TGA. En el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC) de Madrid<sup>17</sup>, la experiencia con la atrioseptectomía de Blalock Hanlon ha sido eficaz en la TGA, debido a que mejora la mezcla de sangre, y además la potencia, al situar las venas pulmonares en posición similar al drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Con la técnica de Blalock Hanlon mejoró de forma importante el incierto pronóstico del neonato con TGA. Benrendt<sup>18</sup> en 48 neonatos sometidos a la atrioseptectomía de Blalock Hanlon logró una supervivencia del 80%.

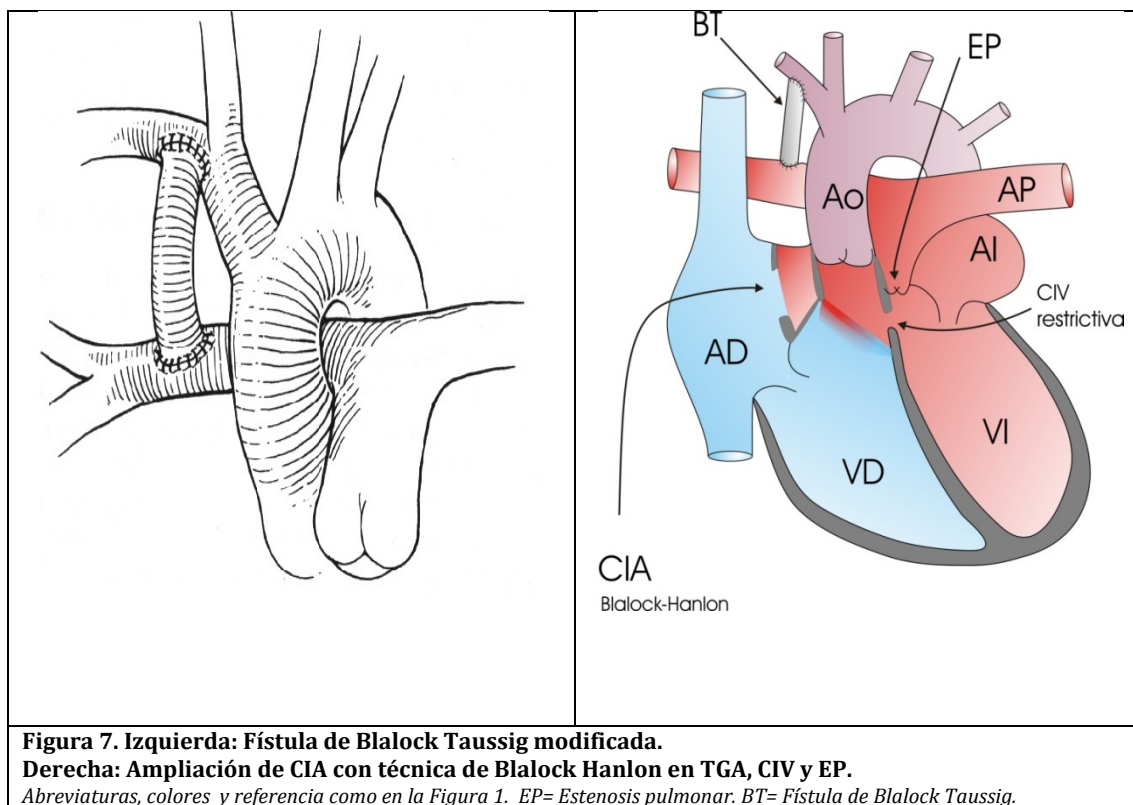


Las TGA complejas con CIV o EP asociadas, precisaron de técnicas paliativas para regular el flujo pulmonar, aumentándolo si era escaso y disminuyéndolo si era excesivo. La situación de insuficiencia cardíaca e hiperaflujo pulmonar típica de la TGA con CIV fue abordada previa a la TM mediante la técnica del cerclaje arterial pulmonar, más conocida como “banding” de la arteria pulmonar (Figura 6). Fue propuesta por Muller and Dammann en 1952<sup>19</sup> y aplicada por vez primera en la TGA por Helmsworth<sup>20</sup> en combinación con la atrioseptectomía de Blalock Hanlon. En la TGA el grado de constricción de la arteria pulmonar, “cerclaje”, debe ser inferior al aplicado en una simple CIV para evitar situaciones críticas de hipoxemia<sup>21</sup>. Los resultados del cerclaje en la TGA con CIV no han sido, sin embargo, alentadores<sup>22</sup>. Más aceptación tuvo el uso del cerclaje de la arteria

pulmonar en la TGA simple propuesto por Yacoub<sup>23</sup> como etapa preparatoria para la corrección anatómica de la TGA y preparación del ventrículo izquierdo para soportar presiones sistémicas.



La situación de desaturación e hipoxemia típica de la TGA con algún tipo de EP, fue abordada previa a la TM mediante la realización de una fístula sistémico – pulmonar con la finalidad de incrementar el flujo pulmonar y aumentar la cantidad de sangre oxigenada. Blalock y Taussig<sup>24</sup> propusieron seccionar la arteria subclavia y conectar el cabo proximal a la arteria pulmonar en situaciones de hipoxemia causadas por estenosis o atresia pulmonar. Se trata de la universalmente conocida fístula de Blalock Taussig. Posteriormente de Leval<sup>25</sup> propuso una modificación de la misma consistente en interponer un conducto de goretex entre las arterias subclavia y pulmonar, sin seccionar la arteria subclavia (Figura 7). De esta forma se consigue aumentar el flujo pulmonar, y se evita la isquemia en el miembro superior. Se la conoce como fístula de Blalock Taussig modificada y fue la más usada en años posteriores para cualquier situación de hipoxemia secundaria a hipoaflujo pulmonar. Una de estas situaciones es la TGA compleja asociada a EP en la que el grupo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid<sup>26</sup>, y otros<sup>27</sup>, lograron una supervivencia del 84-89%.

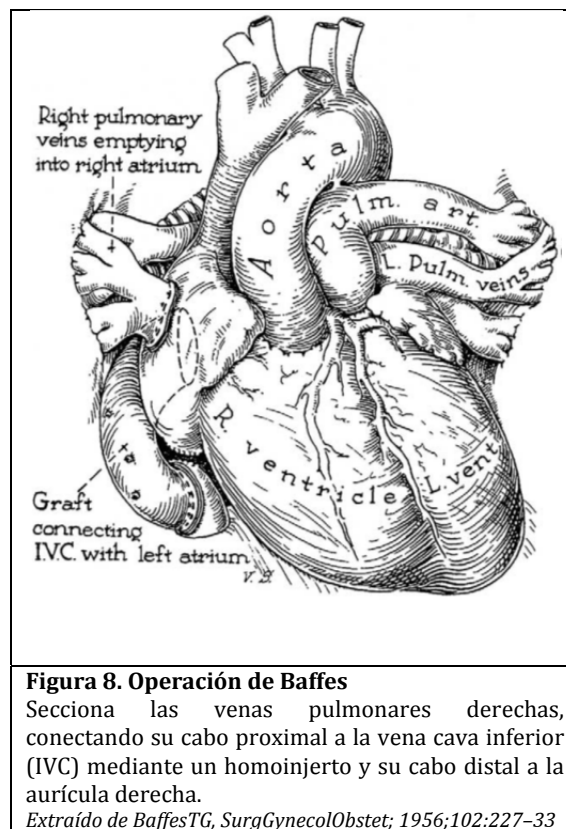


## 1.4. Corrección Fisiológica de la TGA. Corrección a Nivel Auricular.

Harold M. Albert en el Congreso del “American College of Surgery” propuso en 1954 la corrección fisiológica de la TGA consistente en cruzar la circulación a nivel auricular. De tal forma que la sangre desaturada procedente de las venas cavas fuera al VI, arteria pulmonar y pulmones y la oxigenada procedente de las venas pulmonares fuera al VD, aorta y resto del cuerpo<sup>28</sup>. Se llama corrección fisiológica porque corrige la fisiología pero no la anatomía ya que el VI sigue conectado de forma anómala a la arteria pulmonar y el VD a la aorta. Una de las técnicas pioneras de la corrección fisiológica fue la de Thomas G. Baffes en 1956<sup>29</sup>, consistente en trasplantar las venas pulmonares derechas a la AD y la cava inferior a la AI mediante un homoinjerto aórtico (Figura 8). Esta técnica no requería el uso de circulación extracorpórea. Operó a 38 niños y sobrevivieron 18.

La primera corrección fisiológica con éxito fue llevada a cabo por Senning en Zurich en 1959<sup>30</sup> (Figura 9). En esta operación se cruzaban las circulaciones a nivel auricular gracias a unas ingeniosas anastomosis entre el septo interatrial y las paredes auriculares. La técnica incluía el implante de un parche de dacron para ampliar el canal de las venas cavas. Los resultados iniciales de la técnica de Senning (TS) no fueron alentadores, debido a la inadecuada técnica de la

circulación extracorpórea en la década de los 60 y al número importante de niños con TGA y CIV grande que cursaban con hipertensión pulmonar. La aparición casi inmediata de la TM, técnica más fácil de realizar, más adecuada para su aplicación en los lactantes, y con mejores resultados, hizo que fuera aceptada universalmente y desplazase a la TS en la corrección fisiológica de la TGA. Años más tarde en 1977, el grupo de la “University Medical Center” de Leiden, Holanda, liderado por Quagebeur<sup>31</sup> volvió a dar actualidad a la TS al observar una excelente evolución de dos niños operados con esta técnica en los años 1962 y 1963. Estos autores propusieron pequeñas modificaciones en la técnica original para evitar el implante de material “sintético”, garantizando así el crecimiento y evitando las obstrucciones venosas que observaban con la TM.

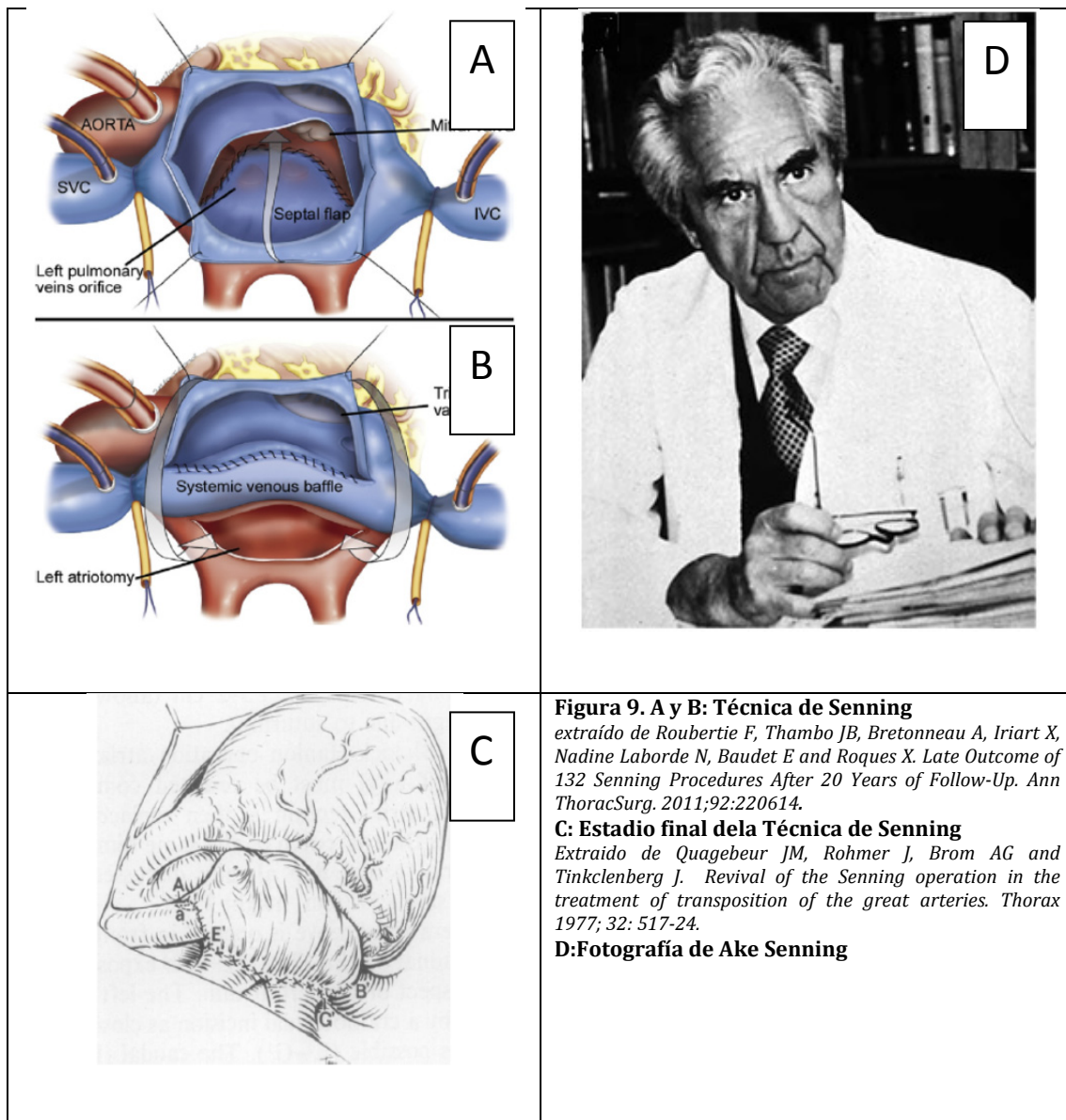


**Figura 8. Operación de Baffes**

Secciona las venas pulmonares derechas, conectando su cabo proximal a la vena cava inferior (IVC) mediante un homoinjerto y su cabo distal a la aurícula derecha.

*Extraído de BaffesTG, SurgGynecolObstet; 1956;102:227-33*





En los años siguientes existió un continuo debate sobre que técnica de las dos, Senning o Mustard, conseguiría mejores resultados. Algunos centros de prestigio como la Clínica Mayo en Minnesota<sup>32</sup>, el “Children’s Hospital” de Boston<sup>33</sup> y el “Hospital for Sick Children”, de Londres<sup>34</sup> cambiaron su técnica de elección del Mustard al Senning. Sin embargo en un estudio llevado a cabo por la sociedad científica “Congenital Heart Surgeon Society” en el año 2000<sup>35</sup>, sobre 281 neonatos menores de 15 días de edad con TGA operados a nivel atrial entre los años 1985 y 1989, en 20 instituciones, observaron que la TS tenía mayor mortalidad e incidencia de implante de marcapaso. Diez y siete años más tarde de la revitalización de la TS, el mismo grupo liderado por Quagebeur<sup>36</sup> admitió que no había diferencia entre el Mustard y Senning en la incidencia de obstrucción venosa a pesar de que la TS no tenía implantes, asegurando que los grandes problemas en ambas técnicas eran la disfunción ventricular y las arritmias. De hecho este autor

comunicó, que la supervivencia tardía a los 16 años de evolución en Leiden fue del 90% en la TM en TGA simple, 60% en la TM en TGA compleja, 77% en la TS en TGA simple y 78% en la TS en TGA compleja. El grupo californiano de Paul Ebert observó que la obstrucción venosa era menor en la TS en niños de edad menor a 100 días<sup>37</sup> pero 3 años más tarde<sup>38</sup> rectificó, concluyendo que la obstrucción y arritmias eran similares en Mustard y Senning. El grupo del “Hospital for Sick Children” en Londres<sup>39</sup> comunicó que no existían diferencias en la incidencia de arritmias entre la TM y la TS. En un meta-análisis llevado a cabo por Khairy<sup>40</sup>, se observó menor mortalidad tardía en los 369 pacientes tratados con TM que en los 474 operados con TS (HR: 0,63 IC95%: 0,35-1,14); también constató que la obstrucción de venas cavas era más frecuente en la TM y la obstrucción de venas pulmonares, más frecuente en la TS; se encontraron además, menos CIAs residuales en los operados con TM que en los operados con TS. En Zurich<sup>41</sup>, donde se llevó a cabo por primera vez la TS, no hallan relación entre la incidencia de arritmias y la técnica usada: Mustard o Senning.

Por otro lado, resultaba difícil comparar ambos grupos, los operados con TM y TS, ya que los pacientes operados con TM lo fueron en general en un periodo más antiguo en relación a los operados con TS que fue más reciente. El factor tiempo de operación o “momento de la operación” ha sido reconocido como relevante en los resultados quirúrgicos precoces y tardíos. La comparación entre ambas técnicas está pues contaminada por este hecho en favor de la TS, tanto es así que el grupo del “Hospital for Sick Children” de Londres<sup>42</sup> introdujo un factor de corrección en este tipo de comparaciones. Lógicamente la diferencia a favor de la TS sobre la TM de algunos trabajos podría ser debida más a un mayor tiempo de evolución y a una tecnología más precaria en los operados con TM, que a la técnica en sí misma.

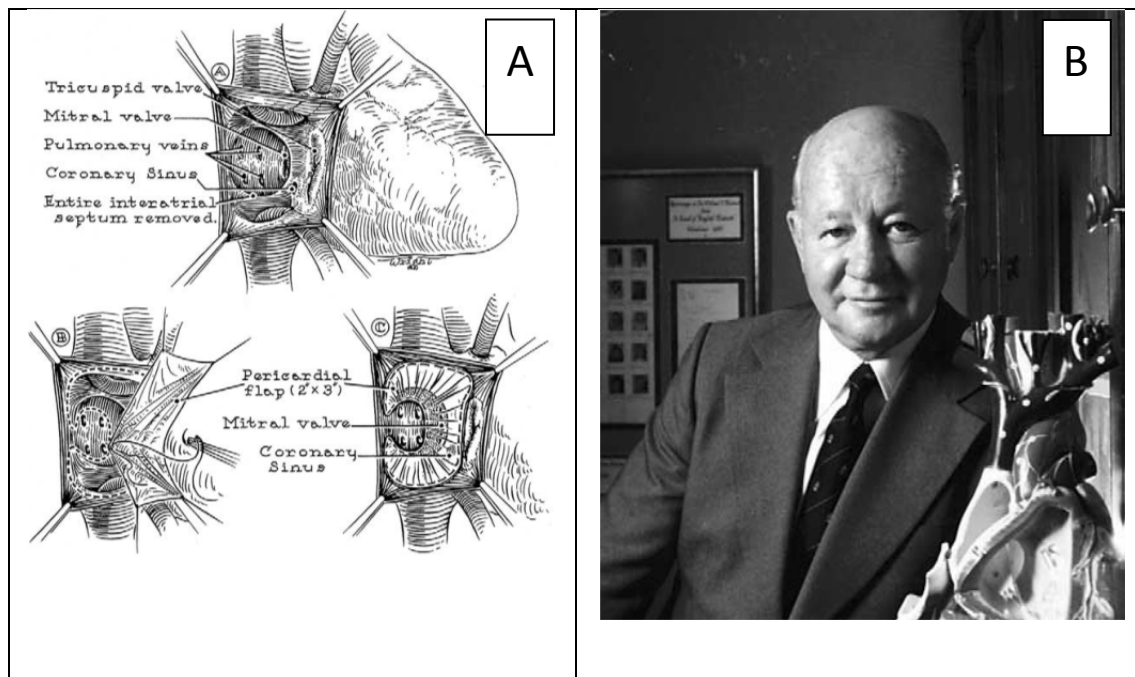
De forma innegable, la corrección fisiológica de la TGA mejoró drásticamente el pronóstico de los niños con TGA proporcionando mejor supervivencia precoz y tardía y una aceptable calidad de vida<sup>5</sup>. Este logro fue compartido por ambas técnicas, la TM y TS. Así la serie más numerosa de TGA operados con TS (342 pacientes)<sup>43</sup>, presenta un 15,7% de mortalidad hospitalaria y una supervivencia de 82% a los 20 años. Además la mayoría de los pacientes permanecían asintomáticos o presentaban síntomas leves (NYHA I en 66% y II en 29%).

A pesar de los buenos resultados iniciales tras la corrección fisiológica con las TM y TS, ambas fueron relegadas a lo largo de la década de los 80 por la técnica de corrección anatómica de Jatene<sup>44</sup>. El motivo fundamental de este desplazamiento fue la aparición de las complicaciones tardías en la TM y la TS, en especial las arritmias y la disfunción del VD sistémico. El abandono de la TM y TS

en favor de la técnica de corrección anatómica de Jatene (TJ), llevó a considerarlas iguales y fusionar los resultados de ambas, respecto a la nueva técnica quirúrgica.

## 1.5. Técnica de Mustard (TM)

William Thornton Mustard (1914–1987) trabajó en el “Hospital for Sick Children”, Toronto, Canadá. Este hospital posee la serie más numerosa de pacientes operados con técnica de Mustard. En 1964 propuso la técnica que lleva su nombre<sup>45</sup> y consiste en la resección completa del septo interatrial convirtiendo ambas aurículas en una aurícula única. En ella, se implanta un parche de pericardio conduciendo la sangre desde las cavas hacia la válvula mitral, ventrículo izquierdo y arteria pulmonar; y las venas pulmonares hacia la válvula tricúspide, ventrículo derecho y aorta. El orificio del seno coronario queda dentro del eje cavas – arteria pulmonar (Figura 10).



**Figura 10. A: Técnica original de Mustard**

Se reseca completamente el septo interatrial y se implanta un parche de pericardio de forma que se conecten las cavas con la válvula mitral y las venas pulmonares con la válvula tricúspide.

*extraído de Mustard WT, Surgery; 1964;55:469–72.*

**B: Fotografía de William Thornton Mustard (1914–1987)**

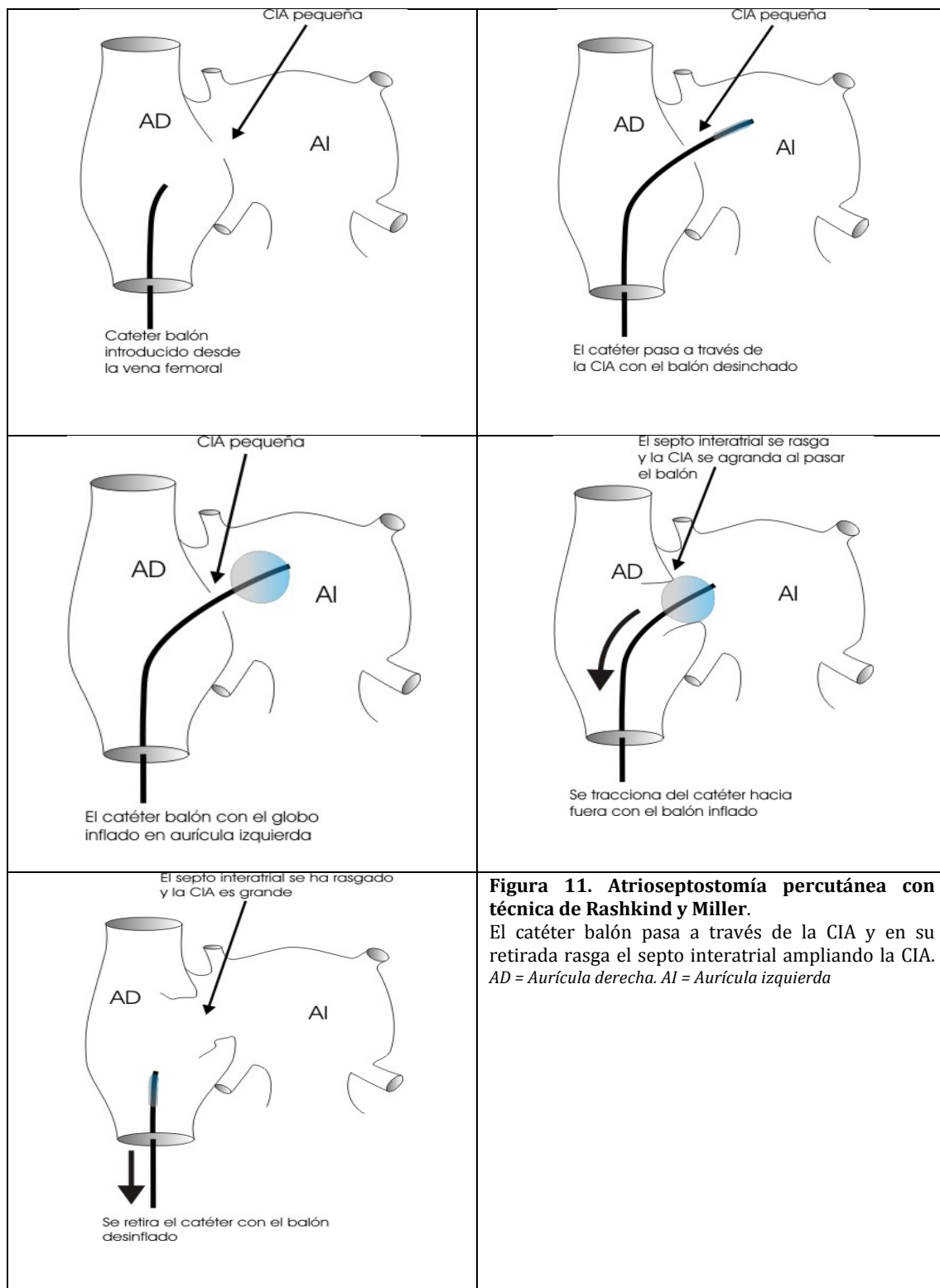
La TM se hizo pronto muy popular por su sencillez, reproducibilidad y aplicabilidad en niños pequeños, así como por sus buenos resultados, constituyéndose en técnica de elección durante la siguiente década y desplazando a la TS<sup>46</sup>. Las primeras comunicaciones sobre los resultados de la TM fueron alentadoras, logrando reducir la mortalidad quirúrgica por debajo del 15% en los casos no complicados de transposición<sup>47–50</sup>. A lo largo del tiempo han existido múltiples modificaciones de la TM. Gerad Brom<sup>51</sup> propuso modificar el parche

pericárdico en forma de pantalón y el grupo del “Children’s Hospital” de Boston<sup>52</sup> ampliar la neo-aurícula izquierda con un parche de pericardio para evitar la obstrucción de las venas pulmonares; tanto para el parche septal como para el de ampliación de la neo-aurícula izquierda se usaron materiales diferentes al pericardio, como el goretex o colgajos vivos autólogos de pericardio<sup>9,52</sup>. El grupo de Barrat-Boyes<sup>53</sup> en Nueva Zelanda, propuso modificar la atriectomía original oblicua a otra vertical en “Y” desde la aurícula derecha y entre las ambas venas pulmonares derechas suturándola posteriormente de forma horizontal sin precisar ampliación con parche. También se propusieron varias modificaciones de la técnica original para disminuir o evitar las arritmias<sup>53-55</sup>. La TM fue desplazada por la corrección anatómica a mediados de los años 80<sup>44</sup>. En el Hospital Ramón y Cajal la corrección fisiológica con TM y la anatómica coexistieron hasta el año 2000, llevando a cabo un total de 295 operaciones con TM. La experiencia quirúrgica del Hospital Ramón y Cajal en la TGA simple ha sido publicada con anterioridad, el año 1985<sup>56</sup>.

## 1.6. Atrioseptostomía de Rashkind y Prostaglandinas

---

Confirmada la eficacia de la atrioseptectomía de Blalock Hanlon en que la creación de una CIA amplia facilitaba el intercambio de sangre entre las dos circulaciones, y mejoraba la hipoxemia, Rashkind y Miller<sup>57</sup> propusieron la atrioseptostomía percutánea con catéter balón (Figura 11). Se trata de un procedimiento sencillo que hoy día se lleva a cabo en la unidad de cuidados intensivos y que se ha constituido en rutina para los neonatos cianóticos con TGA y CIA pequeña. En niños algo mayores o con el septo interauricular más grueso, la atrioseptostomía resultaba ineficaz al no poder rasgar el tabique y ampliar la CIA. En estos casos Park, en el Hospital de Niños de Pittsburgh, propuso el uso de un catéter cuchilla en 1978 que permitía seccionar el tabique<sup>58</sup>. La experiencia inicial del Hospital Ramón y Cajal con esta técnica ha sido previamente publicada<sup>59</sup>. La atrioseptostomía percutánea proporcionó una mayor supervivencia de los neonatos con trasposición. Otro de los procedimientos que mejoraron de forma significativa el manejo clínico de estos pacientes fue el uso de las prostaglandinas propuesto por Lang en el Hospital Infantil de Boston en 1979<sup>60</sup>. Las prostaglandinas E<sub>1</sub> por vía intravenosa, dilatan el ductus arterioso incrementando el flujo pulmonar y disminuyendo la cianosis y estabilizando hemodinámicamente al neonato hasta el momento de su operación. La atrioseptostomía percutánea y el uso de prostaglandinas E<sub>1</sub> son de uso habitual en el manejo de las TGA neonatales.



## 1.7. Cirugía de las Transposiciones Complejas. Técnicas Asociadas al Mustard

---

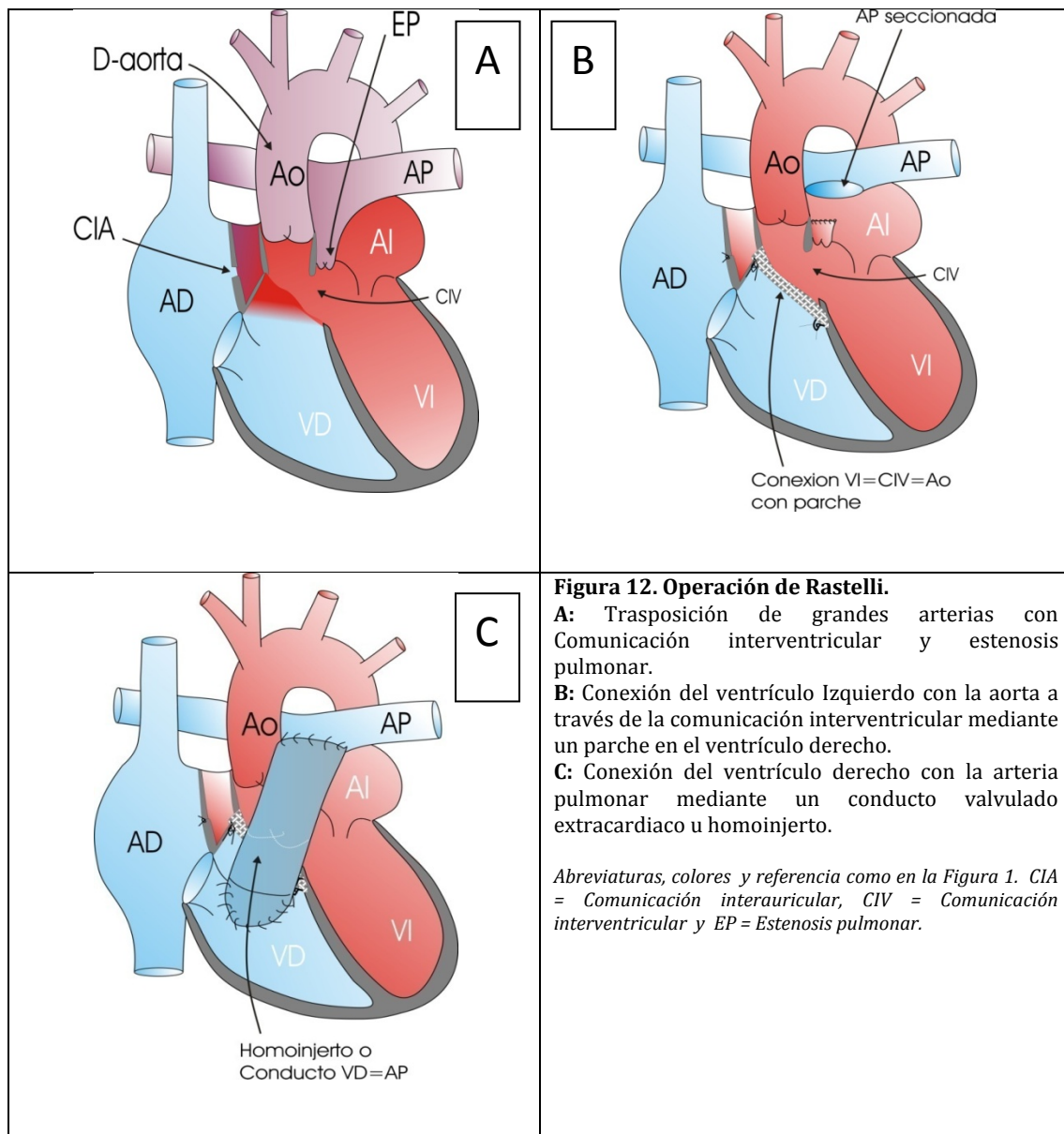
En las TGA complejas, era necesario asociar otras técnicas a la TM. La más frecuente es el cierre de la CIV con un parche de pericardio que ocurre en un 20% de las TGA<sup>9,61</sup>. El cierre de la CIV puede alterar la anatomía y fisiología tricuspídea al apoyar la sutura en su anillo, provocando insuficiencia valvular tricuspídea. Otro de los problemas que puede ocasionar la presencia de la CIV, es el desarrollo de la HP, debido al hiperaflujo pulmonar y al hecho de que se solía retrasar la operación hasta que el niño fuera más mayor, para disminuir la mortalidad quirúrgica. La HP reduce el flujo pulmonar incrementando aún más la cianosis propia de la TGA. Estos pacientes se encuentran muy sintomáticos. Con el objetivo de mejorar su clínica y disminuir la cianosis, Lindesmith<sup>63</sup> propuso en 1972 la técnica de “Mustard Paliativo” en la que se dejaba abierta la CIV tras realizar la TM. Con esta operación se conseguía una importante mejora clínica al reducir la cianosis, aunque no mejoraba el pronóstico vital de estos pacientes.

La EP con o sin CIV está presente entre el 9%<sup>3</sup> y 38%<sup>13</sup> de las TGAs. Durante la operación con TM habitualmente no se actúa sobre las EPs anatómicas leves y las dinámicas, desapareciendo la mayoría de ellas tras el seguimiento tardío<sup>13</sup>. En algunos casos, sin embargo, cuando la EP progresa hasta un grado hemodinámicamente severo, es necesario la práctica de la valvuloplastia pulmonar, la resección subpulmonar o el implante de un conducto extracardiaco entre el VI y la arteria pulmonar durante o después de la operación con TM<sup>13,63,64</sup>.

Para los casos que se combinan la CIV con la EP, Rastelli propuso la operación que lleva su nombre<sup>65</sup>, que consiste en conectar el VI con la aorta a través de la CIV mediante un parche en el VD y el implante de un conducto extracardiaco entre el VD y la arteria pulmonar (Figura 12). Con esta operación se restablece la normalidad funcional de los ventrículos de forma que, el VI bombea sangre a la circulación sistémica y el derecho a la circulación pulmonar. Sin embargo, no era posible la operación de Rastelli en todos los casos de TGA, CIV y EP, siendo determinante el tipo y morfología de la CIV<sup>66</sup>. Aunque la mortalidad hospitalaria de la Operación de Rastelli era escasa, los resultados tardíos no fueron los esperados, pues las conexiones entre ventrículos y vasos se complicaban con obstrucciones significativas, causa de una elevada mortalidad y reoperaciones tardías<sup>67</sup>. Intentando solventar este problema, aparecieron otras técnicas que mejoraban el tipo de conexión ventrículo-arterial como la operación de Lecompte<sup>68</sup> y la de Nikaidoh<sup>69</sup>.

Además de la CIV y EP existen otras patologías asociadas a la TGA que requieren técnicas adicionales antes, durante o después de la realización de la TM.

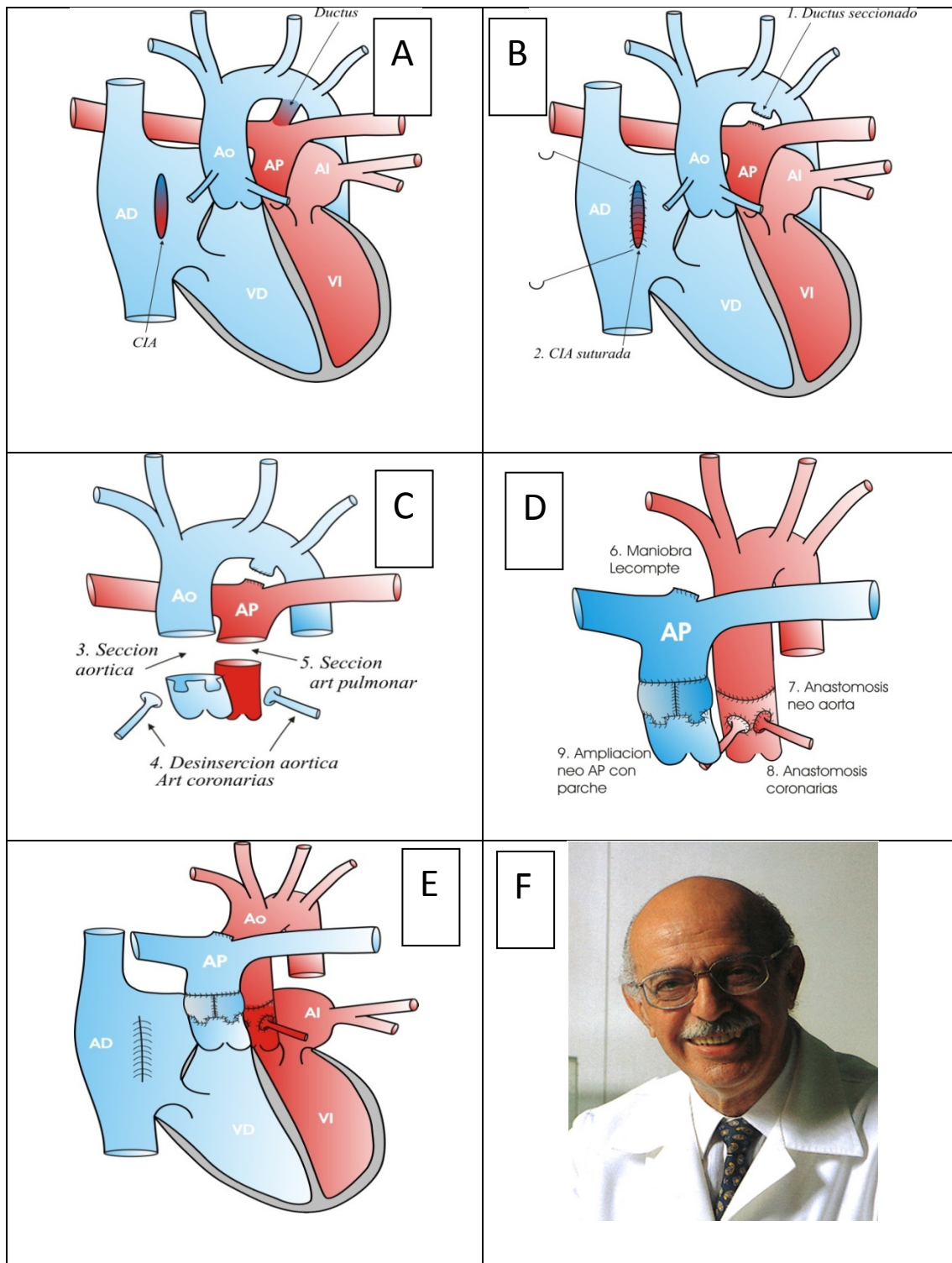
Las más frecuentes son la aortoplastia en la coartación de aorta<sup>70,71</sup> y la plastia o reemplazo de la válvula tricúspide<sup>72,73</sup>.



## 1.8. Corrección Anatómica de la TGA. Operación de Jatene (TJ) o “Switch Arterial”

Las técnicas correctoras fisiológicas mejoraron de forma significativa la historia natural de la TGA. Sin embargo las complicaciones, tales como la obstrucción venosa, arritmias y disfunción del ventrículo derecho sistémico estimularon la búsqueda de técnicas alternativas que la mejoraran.





**Figura 13. Operación anatómica de Jatene.**

**A:** Trasposición de grandes arterias con septo interventricular íntegro

**B:** Cierre de la comunicación interatrial y ductus

**C:** Sección de aorta y arteria pulmonar y resección de las arterias coronarias.

**D:** Anastomosis de la aorta distal con la arteria pulmonar proximal para formar la neo-aorta e implante de las coronarias en la neo-aorta; anastomosis de la arteria pulmonar distal con la aorta proximal para formar la neo-arteria pulmonar ampliada con un parche. La neo-arteria pulmonar se coloca anterior (Maniobra de Lecompte)

**E:** Técnica completa de Jatene

**F:** Fotografía de Adif Jatene

Abreviaturas, colores y referencia como en la Figura 1. CIA = Comunicación interauricular.



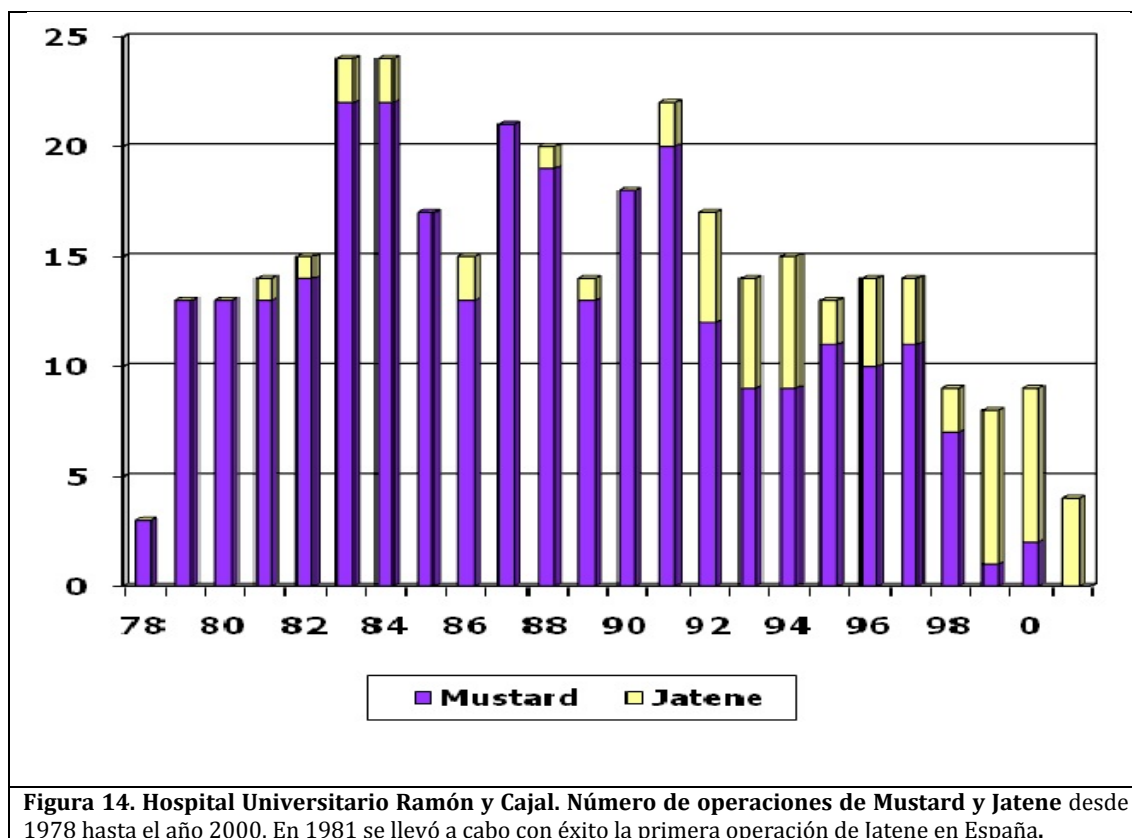
En 1975 Jatene<sup>74,75</sup> propuso la técnica de corrección anatómica de la TGA y logró llevarla a cabo por primera vez con éxito, en un niño con TGA y CIV. Esta técnica consiste en cruzar a nivel arterial la sangre desaturada con la oxigenada de forma que la desaturada procedente de las venas cavas y VD se dirija a la arteria pulmonar y pulmones y la oxigenada procedente de las venas pulmonares y VI sea enviada a la aorta y al resto del organismo; simultáneamente se ocluía la CIA y se seccionaba el ductus (Figura 13). Esta técnica se complementó con la maniobra de Lecompte por lo cual la neo-arteria pulmonar se colocaba en posición anterior y la neo-aorta en posición posterior, disminuyendo las obstrucciones de las anastomosis arteriales<sup>76</sup>.

La operación con TJ se comenzó realizando en niños mayores, habitualmente con CIV y/o ductus en los que era más fácil la traslocación de las arterias coronarias, parte fundamental de la TJ. Sin embargo su práctica en niños mayores no tuvo éxito inicial, pues conllevaba una alta mortalidad debida a la HP secundaria a la CIV. Así en mayo de 1978, vivían sólo 5 de los primeros 16 casos operados por Jatene (Jorge Roberto Büchler, conferencia 1979). Fue por esta razón por lo que esta técnica no ganó inicialmente adeptos. Sin embargo, su utilización en los casos con TGA y CIV se mantuvo, debido a la alta mortalidad operatoria de la corrección fisiológica en estos pacientes. Seis años más tarde los resultados de la corrección anatómica mejoraron de tal forma, que ésta se constituyó en técnica de elección definitiva para todos los casos de TGA y CIV<sup>77,78</sup>.

Aunque en los niños con TGASI, la corrección fisiológica tuvo buenos resultados iniciales, la TJ se impuso también en este grupo de niños. No fue fácil, sin embargo, su aceptación en la TGA simple. Con la idea de disminuir la mortalidad operatoria, se solía posponer la operación hasta que el niño con TGA simple tuviera unos meses de edad, pero eran pocos los que superaban el periodo neonatal sin operación; además el VI perdía la propiedad de soportar presiones sistémicas pasado el periodo neonatal, por lo que fracasaba en ellos la corrección anatómica con TJ. Para superar esta situación, Yacoub, convencido de la superioridad de la TJ, propuso<sup>23,79</sup> la corrección anatómica para la TGASI en dos etapas: En la primera se realizaba un “banding” de la arteria pulmonar (acompañado de una fístula sistémico-pulmonar para evitar la cianosis severa), con el objetivo de preparar al ventrículo izquierdo para soportar presiones sistémicas y después de unos meses de preparación ventricular, se realizaba la corrección anatómica y “debanding”. En esta primera época, fue esencial conocer algún parámetro que indicara que el VI estaba preparado para soportar la presión sistémica<sup>80</sup>. La aceptación definitiva de la TJ como la de elección en los niños con TGA y SI, lo logró el grupo del “Children’s Hospital” de Boston en 1984, cuando introdujo la TJ en el neonato<sup>81</sup>.

Así pues, a mediados de los años 80, se abandonó la corrección fisiológica siendo sustituida por la anatómica<sup>44</sup>, aunque muchos grupos quirúrgicos alentados

por los buenos resultados obtenidos con la corrección fisiológica en la TGASI, continuaron con ella hasta el año 2000. El HURC llevó a cabo en 1981 la primera operación con TJ con éxito en España y simultaneó ambas operaciones, la fisiológica y la anatómica hasta el año 2000 (Figura 14).



**Figura 14. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Número de operaciones de Mustard y Jatene desde 1978 hasta el año 2000. En 1981 se llevó a cabo con éxito la primera operación de Jatene en España.**

Han pasado 40 años desde la primera operación con TJ realizada en 1975<sup>74,75</sup>, y ya existen series numerosas con seguimiento a largo plazo. Como ocurre con todas las intervenciones cardíacas en lesiones congénitas, el tiempo de evolución es el mejor parámetro para valorar los resultados definitivos, y como no podía ser de otra manera, se han detectado importantes problemas tardíos en la operación con TJ. Se enumeran de forma sintetizada los más importantes. Los operados con TJ viven el 95% a los 20 años<sup>82-86</sup>, pero el 40% de los supervivientes tienen lesiones residuales de distinto grado<sup>87</sup>. El 25% han precisado ser reoperados a lo largo de los primeros 15 años de evolución<sup>82,86,88</sup> con una mortalidad del 6-17%<sup>89,90</sup>. Son factores de riesgo de la reoperación: edad mayor en el momento de la operación con TJ, anomalías del arco aórtico y problemas coronarios peri-operatorios<sup>82</sup>. Las causas de la reoperación suelen ser: la EP que ocasiona más de la mitad de las reoperaciones<sup>89</sup>, la insuficiencia valvular aórtica y/o dilatación de la raíz aórtica que motiva la tercera parte de las reoperaciones<sup>89,90</sup>, y las lesiones coronarias<sup>89,90</sup> cuya reparación consiste en la arterioplastia con parche o puentes de arteria mamaria.

La EP es relativamente frecuente, afecta a un 10-12% de los operados con TJ a los 15 años de evolución<sup>82,84,91</sup>. La valvuloplastia percutánea suele ser ineficaz<sup>88</sup>,

ya que disminuye el gradiente solo en un 38% de los casos<sup>84</sup>. La cirugía consiste en una arterioplastia con parche y en algunos casos el implante de una prótesis valvular<sup>87,88</sup>. Representa un factor de riesgo de la EP, la obstrucción aórtica previa a la operación, sobre todo si se acompaña de un anillo aórtico pequeño<sup>88</sup>. Como efecto de la reoperación o procedimiento percutáneo, no es infrecuente la insuficiencia valvular pulmonar significativa que puede afectar hasta un 7,5% de los casos<sup>91</sup>.

La insuficiencia valvular aórtica es frecuente, pero en la mayoría de los pacientes es trivial o leve. Sin embargo, en la mitad de los casos es progresiva<sup>92</sup>. Del 3-20% de los operados con TJ, presentan insuficiencia valvular aórtica al menos moderada<sup>82,83,85,92-97</sup>. Sin embargo solo un 2-3% requiere reoperación a los 15 años de evolución<sup>82,85,94,98</sup>. Son factores de riesgo de la insuficiencia valvular aórtica significativa, la insuficiencia valvular aórtica presente en el postoperatorio inmediato, la dilatación aórtica, la TGA compleja como el Taussig Bing, la TGA y CIV, la TGA con lesiones obstructivas aórticas y el “banding” previo<sup>85,94</sup>. También constituye un factor de riesgo la edad >1 año en la operación<sup>85,93,94</sup>. La dilatación de la raíz aórtica (diámetro >40 mm y/o valor Z>+2-3) es muy frecuente en los operados con TJ estando libres de ella sólo un 30% a los 20 años de evolución<sup>87,93,97,98</sup>. La dilatación es constante y progresiva a razón de 0,08-0,03 mm/año<sup>97,98</sup>, no limitándose a la edad pediátrica o a la adolescencia sino que se extiende también a la edad adulta<sup>98</sup>. La dilatación de la raíz aórtica es consecuencia de la pared más débil de la arteria pulmonar convertida en aorta y también a la propia TJ. Son factores de riesgo de la dilatación de raíz aórtica, la TGA compleja como el Taussig Bing, el “banding” previo y una edad mayor en el momento de la operación<sup>93,97</sup>. Las técnicas de reparación de la dilatación y aneurisma de la neo-aorta consisten en la Operación de Bentall, Operación de David, “switch back” y el implante de un conducto supracoronario<sup>99</sup>. Sin embargo son pocos los que en 20 años de evolución requieren reoperación por dilatación de aorta.

Finalmente las lesiones coronarias constituyen la tercera causa de complicaciones de la operación con TJ, motivando el 3-7% de reoperaciones<sup>87,100</sup>.

## 1.9. TGA Congénitamente Corregida (TGACC). VD Sistémico en la Corrección Fisiológica y Técnica de Mustard en la Anatómica

---

La TGACC tiene un doble vínculo con la TM y con los objetivos de este trabajo. Por un lado la corrección fisiológica, también llamada clásica o convencional de la TGACC, mantiene al VD como el sistémico, al igual que ocurre en la TM, pudiendo tener utilidad clínica el contrastar la evolución del VD sistémico en ambas patologías. Por otro lado la corrección anatómica (“Doble Switch”) de la

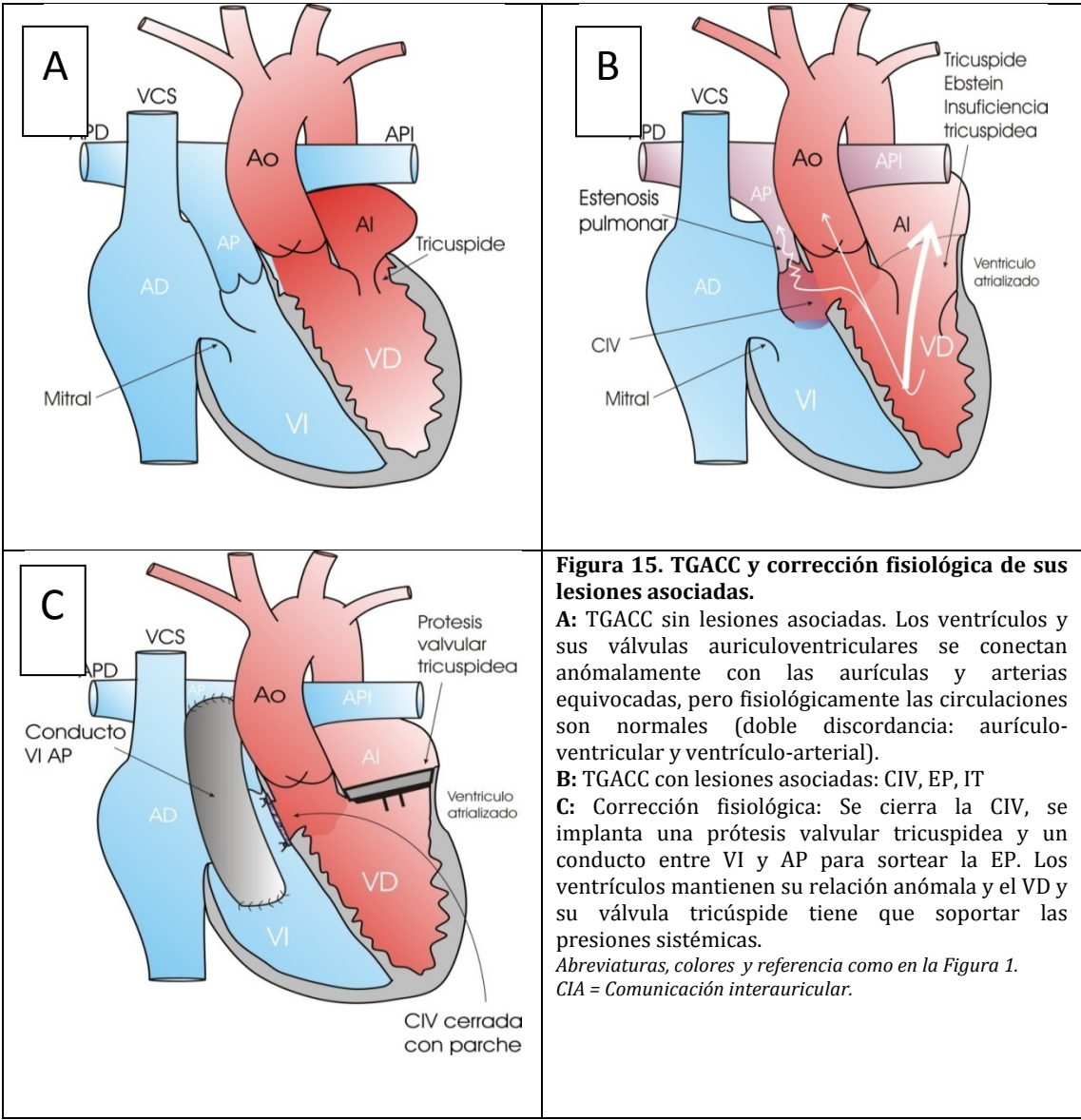
TGACC, incluye la TM en muchos pacientes y por lo tanto podría resultar valioso el contrastar la evolución en las dos patologías.

En la TGACC la circulación de la sangre desaturada que proviene de las cavas, entra en la AD, pasa al ventrículo morfológicamente izquierdo y a través de su válvula auriculoventricular mitral, alcanza los pulmones a través de la arteria pulmonar. Por otro lado, la sangre oxigenada que proviene de las venas pulmonares entra en la AI, pasa al ventrículo morfológicamente derecho a través de su válvula auriculoventricular tricúspide y se distribuye por todo el cuerpo a través de la aorta (Figura 15A). Las circulaciones pulmonar y sistémica son normales, la sangre desaturada de las cavas va a los pulmonares y la sangre oxigenada de las venas pulmonares a todo el cuerpo. Sin embargo los ventrículos y sus válvulas auriculoventriculares permanecen cambiados. El ventrículo morfológicamente izquierdo y la mitral preparados para presiones sistémicas, manejan la circulación pulmonar de bajas presiones y el ventrículo morfológicamente derecho y su válvula tricúspide preparados para presiones pulmonares, tienen que soportar presiones sistémicas.

La historia natural de la TGACC viene determinada por la coexistencia o no de anomalías asociadas, situación que ocurre en el 95% de los casos<sup>101</sup>. En ausencia de lesiones asociadas los pacientes pueden vivir hasta la década de los 70-80<sup>102</sup> y su situación respecto a la función del VD sistémico es similar a la de los pacientes con TGA operados con TM. La TGACC con lesiones anatómicas asociadas, o bloqueo aurículo-ventricular (BAV) completo que ocurre en la mitad de los casos, presentan una peor evolución y pronóstico. Las lesiones asociadas que presentan estos pacientes son: la insuficiencia tricuspídea por displasia o malformación de la válvula tipo Ebstein, la CIV, la EP o la atresia valvular pulmonar o combinación de las mismas (Figura 15B). En la década de los cuarenta años de edad, los pacientes con TGACC suelen presentar insuficiencia cardíaca congestiva en un 25% de los casos cuando no se asocia con otras lesiones y en un 67% cuando se asocia; de forma similar y respectivamente, la disfunción moderada o severa del VD sistémico ocurre entre el 55% y 70%, la insuficiencia tricúspide entre 82% y 84% y la disfunción del VI entre un 7% y 25%<sup>103</sup>. Son factores de riesgo de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes, la disfunción del VD sistémico, la insuficiencia tricuspídea, la malformación de Ebstein, la necesidad de cirugía tricuspídea, una mayor edad, historia de arritmias, implante de marcapaso y cirugía abierta previa<sup>103</sup>.

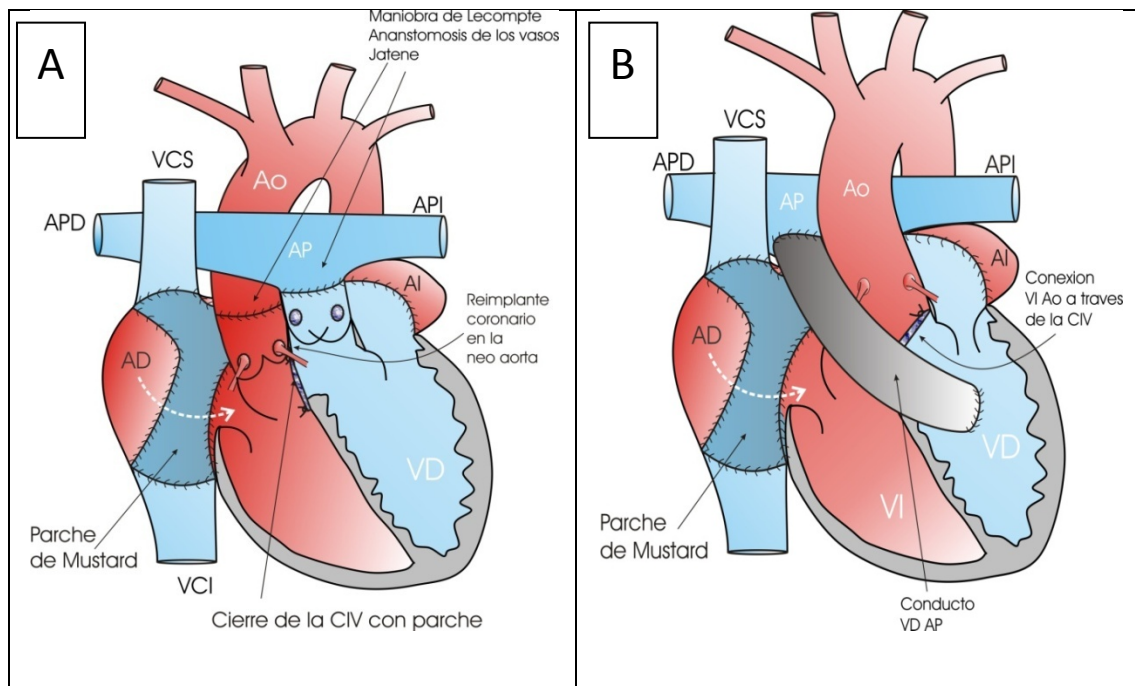
La primera cirugía descrita en pacientes con TGACC fue llevada a cabo por Anderson en 1957<sup>104</sup>. Desde este año han sido operados muchos pacientes en los que la cirugía se ha limitado a la reparación de las lesiones asociadas manteniendo el VD como ventrículo sistémico (Corrección Fisiológica). Las técnicas han sido: Cierre de la CIV, resección o implante de un conducto entre VI y arteria pulmonar para solventar la EP, plastia o prótesis tricuspídea, etc (Figura 15C). Los resultados

publicados en la corrección fisiológica de la TGACC han sido pobres. Sobreviven entre el 61-67% a los 10-20 años de evolución<sup>105-107</sup>, siendo la principal causa de mortalidad, la disfunción del VD sistémico y la insuficiencia cardiaca. Son factores de riesgo de mortalidad: la ausencia de ritmo sinusal<sup>105</sup>, la lesión tricuspídea, una presión telediastólica del VD elevada, el BAV, la EP y la disfunción preoperatoria del VD<sup>106</sup>. A los 20 años de seguimiento, estos pacientes están libres de reoperación el 32% de los casos, siendo el 47% si no portan conductos extracardíacos, y el 21% si los llevan<sup>107</sup>. La Clínica Mayo ha publicado una experiencia similar, habiendo requerido reoperación el 41% de los pacientes a los 11 años de evolución<sup>105</sup>.



Debido a los malos resultados de la corrección convencional fisiológica de la TGACC, en que el VD actúa de sistémico, el grupo japonés del Instituto del Corazón de la Universidad Médica de Mujeres de Tokio propuso la corrección anatómica del “Doble Switch” para que el VI ejerza de ventrículo sistémico, evitando los problemas derivados del VD al soportar presiones sistémicas, y llevó a cabo la

primera operación en junio de 1989<sup>108</sup>. El equipo de Roger Mee en el “Royal Children Hospital” de Melbourne realizó también su primera corrección anatómica de la TGACC un mes más tarde, en julio 1989<sup>109</sup>. La corrección anatómica consiste en combinar el cambio de las circulaciones a nivel atrial mediante las técnicas de Mustard o Senning; y a nivel arterial mediante las técnicas de Jatene o de Rastelli, Lecompte o Nikaidoh (si existe EP o atresia pulmonar) (Figura 16).



**Figura 16. TGACC y corrección anatómica “Doble Switch”.**

**A:** Cuando no hay EP, se realiza un cambio de circulación a nivel atrial con la técnica de Mustard o Senning y un cambio de circulación a nivel arterial mediante la técnica de Jatene. Además se cierra la CIV con un parche.

**B:** Cuando hay EP se realiza el cambio de circulación a nivel atrial con Mustard o Senning y además se conecta la Aorta con el VI a través de la CIV con un parche oblicuo y se conecta el VD con la AP con un conducto extracardiaco.

Abreviaturas, colores y referencia como en la Figura 1. CIA = Comunicación interauricular, CIV=Comunicación interventricular

De Bardino, recientemente ha propuesto sustituir en estas operaciones la técnica de Mustard o Senning por un “hemi-Mustard”, que se realiza conectando la vena cava inferior a la válvula tricúspide y combinándolo con la cirugía tipo Glenn<sup>110</sup>. Con este cambio se espera disminuir las complicaciones derivadas de la técnica de Mustard como las arritmias, las obstrucciones venosas, y descargar de volemia a un VD de por sí ya reducido de tamaño por la conexión oblicua entre el VI y la aorta propia de la operación de Rastelli, Lecompte o Nikaidoh. Es esencial en esta operación, que las presiones y resistencias pulmonares sean bajas. En los casos sin EP, se realiza un “banding” previo en la mayoría de los casos para evitar el hiperaflujo pulmonar de la CIV y posponer la corrección anatómica, o para remodelar a un VI que no está preparado para soportar presiones sistémicas. Con experiencia, esta cirugía se puede evitar llevando a cabo la corrección anatómica directamente en los primeros meses de edad.

Las series de pacientes con TGACC y corrección anatómica son escasas, con pocos pacientes cada una y con seguimientos que no superan los 15 años. La mortalidad hospitalaria y la tardía oscilan entre 0 y 10%<sup>111-115</sup>. La supervivencia a los 20 años es del 83% en los casos sin EP (técnica de Jatene), y de 75% en los casos con EP (técnica de Rastelli)<sup>111</sup>. Las reoperaciones y procedimientos percutáneos son frecuentes, alcanzando entre el 13 y el 20% respectivamente con un seguimiento medio de 10 a 12 años<sup>111</sup>. Están libres de reoperación a los 9 años el 77%<sup>115</sup> y a los 20 años el 94% sin EP y 77% con EP<sup>111</sup>, y libres de reoperación y procedimientos percutáneos a los 10 años 71 y 77% respectivamente<sup>112,113</sup>. Estos pacientes presentan con mucha frecuencia arritmias, siendo la principal el BAV completo antes y después de la corrección anatómica<sup>112</sup>. Otras arritmias derivan de las TM o TS asociadas. Permanecen libres de arritmia el 78% sin EP y el 57% con EP<sup>111</sup>. Unos pocos pacientes evolucionan con insuficiencia valvular aórtica, alcanzando el 4 y 8% de los casos<sup>112,115</sup> en los que puede ser necesario el reemplazo valvular. Un factor de riesgo de la insuficiencia valvular aórtica es el “banding” pulmonar previo<sup>115</sup>. También pueden presentar disfunción del VI hasta un 12% de los casos<sup>115</sup>. La casi totalidad de los pacientes con TGACC operados con corrección anatómica están en clase funcional I de la NYHA.

## 1.10. Operación de Mustard. Seguimiento a largo plazo. ¿Que sabemos?

---

Son pocos los centros en el mundo que acumulan una experiencia significativa en la Operación con TM. Hemos realizado una búsqueda de dichos centros a través de sus publicaciones en lengua inglesa, o con traducción al inglés, que constan en el “PubMed” (US National Library of Medicine National Institutes of Health), y destacamos los 8 centros que superan las 200 operaciones con TM. Estos hospitales son: 1) “Hospital for Sick Children” de Toronto, Canada<sup>116,117</sup>, 2) “Hospital for Sick Children” de Londres, Inglaterra<sup>118-122</sup>, 3) “Hannover Medical School” de Hannover, Alemania<sup>9,123,124</sup>, 4) Nuestra serie del HURC de Madrid<sup>56,66,80</sup>, 5) “Kardiocentrum University Hospital Motol” de Praga<sup>125,126</sup>, 6) “Texas Heart Institute” de Houston<sup>127,128</sup>, 7) “Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute” de Londres<sup>129</sup> y 8) “Children's Memorial Hospital” de Chicago<sup>130</sup>. El número de casos de cada centro están expuestos en la Tabla 1. Nuestro centro ocupa la 4ª posición en el ranking internacional en número de casos operados con TM. Otros 8 centros han llevado a cabo operaciones entre 100 y 200 con TM<sup>32,53,131-140</sup>.

Desafortunadamente la aportación e interpretación de los datos publicados por estos centros no es fácil, ya que cada centro usa su propia metodología, dando lugar a una gran disparidad en las conclusiones.

**CENTROS CON EL MAYOR NÚMERO DE PACIENTES OPERADOS CON TM**  
**Tabla 1**

<b>Series</b>	<b>N</b>
Hospital for Sick Children de Toronto, Canadá	564
Hospital for Sick Children, Great Ormond St, Londres	500
Hannover Medical School de Hannover, Alemania	334
<b>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid</b>	<b>295</b>
Kardiocentrum University Hospital Motol de Praga	275
Texas Heart Institute” de Houston	225
Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute de Londres	215
Children's Memorial Hospital de Chicago	214

Algunos exponen los resultados de forma muy completa que incluye toda su casuística y otros aspectos, pero sólo durante los primeros años de seguimiento<sup>9,116,118-122,125,127,128</sup>, careciendo de la evolución a largo plazo. Otros ofrecen datos con seguimiento a largo plazo, pero no abarcan toda la casuística o todos los aspectos<sup>117,123</sup>. Algunas publicaciones exponen exclusivamente las operaciones con TM en pacientes con TGA simple, excluyendo los casos con TGA compleja, de peor pronóstico<sup>53,118,129</sup>. Otros analizan sus datos a partir de los pacientes con supervivencia hospitalaria, sin referencia expresa a la totalidad de casos<sup>53</sup>. Algunos estudios exponen los resultados de las operaciones con TM conjuntamente con los resultados de las operaciones con TS<sup>42,124,125,139</sup> o bien los contrastan con los resultados de las operaciones con TJ<sup>123,130</sup>. Finalmente algunos grupos, buscando una casuística importante, agrupan sus resultados en estudios multi-céntricos exclusivamente de las operaciones con TM<sup>141</sup>, o asociadas a las operaciones con TS<sup>35,61</sup> o con las operaciones con TS conjuntamente con las operaciones con TJ<sup>142-144</sup>.

Como ejemplo de la disparidad de datos y su difícil interpretación, comparamos los resultados de la operación con TM en los dos centros con más experiencia en el mundo, el “Hospital for Sick Children” de Toronto<sup>116,117</sup> y el “Hospital for Sick Children” de Londres<sup>118-122</sup>. Contrastamos sus datos en los principales aspectos del seguimiento tardío añadiendo puntualmente la experiencia de otros grupos hospitalarios.

Los datos sobre mortalidad tardía de ambos centros son bastante diferentes. El grupo de Toronto<sup>116</sup> en toda su serie completa de TM comunica una mortalidad tardía del 16% en los pacientes con un seguimiento medio de 11,5 años, mientras que el grupo londinense<sup>118</sup> aporta un 22% con 11,7 años de seguimiento medio. Ambos coinciden en que la muerte súbita es una de las principales causas de muerte tardía, pero mientras que el grupo de Toronto<sup>116</sup> tiene una incidencia del 6,4%, en el grupo londinense<sup>118</sup> es del 22%. En sus curvas de supervivencia, el primero<sup>116</sup> presenta una supervivencia del 88% a los 10 años



para toda su casuística, mientras que el segundo<sup>118</sup>, la supervivencia es del 75% en el mismo periodo de tiempo, pero incluyendo la mortalidad hospitalaria.

Esta disparidad de datos sobre la mortalidad se acrecienta aún más al comprobar que el grupo de Toronto incluye en su publicación a todos los pacientes, con TGA simple y compleja, mientras que el londinense incluye sólo a los pacientes con TGA simple. Esta diferente metodología hace difícil el equiparar los resultados de ambos centros ya que aparentemente la TGA compleja tiene peor pronóstico. Por otro lado, el grupo médico del “University Medical Centre” de Leiden, Holanda<sup>36</sup> presenta una supervivencia a los 10 años de 94% en la TGA simple, y sólo del 75% en la TGA compleja; y el grupo médico del “Children’s Hospital of Buffalo”, New York<sup>131</sup>, tiene una mortalidad tardía de 1,8% en la TGA simple pero un 13,7% en la TGA compleja. No todos los estudios comparten estos resultados, y autores como Dos<sup>44</sup>, en el Hospital Val d’Hebron, Barcelona, no encuentran diferencia en mortalidad tardía entre la TGA simple y compleja.

Las arritmias son muy frecuentes en los operados con TM y pocos pacientes mantienen el ritmo sinusal en su evolución tardía. En este campo los dos centros con más experiencia en la operación con TM publican resultados similares. En Toronto<sup>116</sup>, el 61% de los pacientes mantienen el ritmo sinusal y el 14% han presentado fibrilación auricular. En Londres<sup>118</sup>, el 62% permanecen en sinusal, y el 15,6% en fibrilación auricular. El seguimiento en ambos centros es de 11-12 años de media. Esta similitud puede no ser acertada, si consideramos que el grupo londinense excluye en su estadística al grupo de pacientes con TGA compleja<sup>118</sup>. De nuevo no está claro que el tipo de TGA, simple o compleja, tenga impacto en la incidencia de arritmias tardías en la TM. Así, mientras que un estudio multicéntrico que engloba la experiencia de 6 hospitales en Bélgica<sup>145</sup>, están libres de arritmia el 86% en las TGA simples y solo el 60% en las TGA complejas a los 10 años de seguimiento, el grupo del Hospital Universitario de La Paz de Madrid<sup>146</sup>, no encuentra diferencia entre ambas patologías; en otros grupos, la incidencia de arritmia es menor en la TGA compleja<sup>44</sup>.

En relación con el implante de marcapaso en la TM, la incidencia es diferente en los dos centros con mayor experiencia. En el grupo de Toronto<sup>116</sup> la incidencia es del 11%, mientras que en el grupo londinense<sup>118</sup>, ésta fue de sólo el 3%, aunque exclusivamente en el grupo de TGA simple.

La muerte súbita es frecuente en el seguimiento tardío de los operados con TM y en general representa la primera causa de mortalidad en la mayoría de las series. Muchas de estas muertes súbitas ocurren en pacientes clínicamente asintomáticos y en ausencia de arritmias. En el futuro, puede ser de gran utilidad el detectar factores de riesgo que puedan predecir la muerte súbita para tratar de evitarla. Una solución que se plantea en la actualidad, es el implante del

desfibrilador en estos pacientes. Existe consenso general en su implante en pacientes que hayan sufrido paradas cardíacas abortadas (prevención secundaria), que son las menos, pero hay duda de su indicación en los pacientes solo por el hecho de estar operados con técnica de Mustard (prevención primaria)<sup>147</sup>. Se cree que el mecanismo final de la muerte súbita es un episodio de arritmia maligna y más concretamente un episodio de taquiarritmia auricular o ventricular, por lo que la relación taquiarritmia y muerte súbita constituye un objetivo principal de los investigadores.

En relación a la muerte súbita y las arritmias ventriculares malignas, los datos de estos dos centros no son superponibles. El grupo de Toronto<sup>116</sup> encuentra relación entre la muerte súbita y las taquiarritmias en el postoperatorio inmediato del Mustard (no las taquiarritmias tardías) y el implante de marcapaso. Sin embargo el grupo londinense<sup>39</sup> no encuentra ninguna relación entre muerte súbita y arritmia. Los estudios multi-céntricos apoyan esta relación pero con matices; uno de ellos que agrupa a 6 hospitales de Holanda<sup>148</sup> sólo encuentra relación entre la muerte súbita y la presencia de síntomas compatibles con arritmia e insuficiencia ventricular, y con episodios de fibrilación auricular documentada. Otros estudios<sup>141</sup>, relacionan la muerte súbita con la presencia dominante de taquicardia en los registros de ECG aunque reconocen que la asociación es débil si se analiza con el test de Goodman-Kruskal.

Uno de los aspectos que suscita mayor interés en el seguimiento tardío de los operados con TM, es la función del VD sistémico. Se trata del hecho de que el VD y su válvula tricúspide preparados para trabajar con sistemas de bajas presiones han de soportar la circulación sistémica de altas presiones. Hay argumentos para pensar que el VD sistémico no podrá mantener su función a nivel normal, pero hay confusión sobre la rapidez de su progresión y las manifestaciones clínicas y tratamiento que puede conllevar. Los dos centros de mayor experiencia en la TM coinciden en que una pequeña porción de pacientes presentan disfunción del VD severa a los 11-12 años de evolución, concretamente un 7% el grupo de Toronto<sup>116</sup> y un 5,3% el de Londres<sup>118</sup>, aunque en este último el dato es exclusivo solo para el grupo de TGA simple. Esta diferencia en la metodología hace difícil contrastar los resultados de ambos centros; para complicar aún más la interpretación de estos datos, existen autores<sup>149,150</sup> que detectan una incidencia significativamente mayor de disfunción del VD sistémico en las TGA complejas.

Desde la primera operación realizada con TM en 1964<sup>45</sup> han transcurrido ya 50 años. Los supervivientes de las primeras series en la actualidad se encuentran en edad adulta. Los datos de estos pacientes seguidos a tan largo plazo son de gran interés y nos proporcionan una imagen real y casi definitiva de los resultados de la operación con TM. Sin embargo la obtención de los datos de los resultados no es fácil por tres motivos: 1) existe una gran dispersión geográfica nacional e incluso

internacional de los pacientes a lo largo de tantos años de evolución, 2) al estar la mayoría de pacientes clínicamente asintomáticos, muchos de ellos han abandonado las revisiones periódicas durante la adolescencia y primeros años de la edad adulta y 3) al pasar de la edad pediátrica a la de adulto, son los cardiólogos de adultos, y no los pediátricos, los que atienden a estos pacientes.

Los datos que se obtienen en la evolución a largo plazo son habitualmente parciales, debido a que los cardiólogos que atienden adultos, parten de una población limitada en relación a la población original y muy seleccionada por el grado de sintomatología, interés del paciente o simplemente por disponibilidad geográfica. Estos estudios presentan serias limitaciones y sus conclusiones no son aplicables a la totalidad de pacientes. No resulta infrecuente, que los centros que estudian estos adultos expongan la evolución de estos pacientes tomando como punto de partida o punto “0” de la evolución, su desvinculación al centro pediátrico y entrada en la unidad de adultos; así ocurre en el centro de Toronto en que los cardiólogos de adultos exponen la evolución a 9 años desde la entrada en la unidad de adultos, en solo 149 pacientes (los disponibles) de los 383 supervivientes de la serie original pediátrica<sup>117</sup>. Otros centros, incluyendo el segundo<sup>42</sup> y tercero<sup>123</sup> con mayor número de casos de operados con TM, exponen los resultados solo como referencia comparativa con los resultados de la operación con TJ.

La diversidad en la metodología utilizada y las limitaciones de las series en el seguimiento de estos pacientes, hace difícil sintetizar y contrastar los datos de evolución de estos pacientes a largo plazo. Solo estudios uni-céntricos con metodología homogénea y constante en el tiempo, con una casuística que abarque todos los tipos anatómicos de TGA, que incluya un gran número de casos operados con TM, y con valoraciones evolutivas, proporcionadas por el mismo grupo médico en la edad pediátrica y en la edad adulta, con una reducida pérdida de pacientes en el seguimiento y con una evolución que supere al menos los 25 años de mediana, pueden ofrecer una panorámica general más completa de estos casos y definir con mayor precisión la situación clínica, complicaciones y factores de riesgo de los pacientes operados con TM.

## 1.11. Operación de Mustard. Experiencia en España

---

En España, los grandes hospitales y por lo tanto, los centros terciarios, iniciaron su andadura a mediados de la década de los años 60 (Hospital Universitario La Paz en Madrid y Hospital Val d'Hebron en Barcelona) y entre el año 1977 y 1980 (HURC en Madrid y otros). La experiencia en la operación con TM es algo posterior en el tiempo respecto a la estadounidense, canadiense e inglesa.

La experiencia en la TM en nuestro país, a excepción de la del HURC, ha sido muy limitada. La primera serie publicada de la operación con TM fue la del Hospital Universitario La Paz en el año 1976<sup>151</sup> y consistió en 26 pacientes. En años posteriores este centro alcanzó los 55 casos de pacientes operados con TM y sus resultados junto con los operados con TS fueron motivo de una publicación en 1992<sup>146</sup> para contrastar sus resultados. Simultáneamente en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid se inició un importante programa de investigación experimental sobre las arritmias secundarias a las técnicas de Mustard y Senning<sup>152,153</sup>. El Hospital Val d'Hebron publicó en el año 2005<sup>44</sup> su experiencia en 57 pacientes operados con TM conjuntamente con pacientes operados con TS, en una evolución a largo plazo. Se han publicado otros trabajos dispersos en el tiempo y con casos clínicos aislados<sup>154,155</sup>.

## 2. Justificación, Hipótesis y Objetivos

---

### 2.1. Justificación del trabajo

---

En la actualidad, existe un grupo de pacientes que fueron diagnosticados de Trasposición de Grandes Arterias (TGA), y corregidos en la infancia de forma fisiológica con la Técnica de Mustard (TM). En nuestro país, la TM fue utilizada para la corrección fisiológica de la TGA en los años 1978-2000, hasta que fue sustituida por la técnica de corrección anatómica de Jatene. De aquella época, en la actualidad existen pacientes que han alcanzado la edad adulta.

Mediante la corrección fisiológica de la TGA con la TM, el ventrículo morfológicamente derecho se comporta como ventrículo sistémico. La pregunta que surge, responde a si el ventrículo derecho y la válvula aurículo-ventricular tricúspide estarán preparadas para soportar presiones sistémicas a lo largo de toda la vida. Resulta de gran interés, conocer la forma de evolución del ventrículo derecho sistémico a partir de la tercera década de la vida.

Conocer la supervivencia, complicaciones, y la historia natural quirúrgica de este grupo de pacientes adquiere gran interés clínico no solo para estos enfermos; sino también, para otros pacientes con patologías o situaciones postquirúrgicas en las que el ventrículo anatómicamente derecho actúa de sistémico. Estos conocimientos, pueden proporcionar a los cardiólogos encargados de estos pacientes, la comprensión de sus principales problemas y el diseño de protocolos de seguimiento dirigidos a las complicaciones, y a su posible prevención.

### 2.2. Hipótesis

---

Se supone que los pacientes operados con técnica de Mustard en los primeros años de vida, han entrado en la edad adulta mayoritariamente asintomáticos, sin tratamiento médico y con sensación subjetiva de bienestar. En la edad adulta, la mortalidad tardía las arritmias, las lesiones residuales y reoperaciones serían menos frecuentes que durante la edad pediátrica y de la adolescencia; sin embargo, tendrían una mayor incidencia de disfunción moderada o severa del ventrículo derecho sistémico y una mayor frecuencia de implante de marcapasos.

Estos factores, mortalidad, arritmia y disfunción ventricular, junto con la hipertensión pulmonar y la transposición compleja de grandes arterias se relacionarán entre sí y condicionarán la evolución de estos pacientes. Creemos que la disfunción ventricular, la hipertensión pulmonar, la transposición compleja y las lesiones residuales y su tratamiento invasivo (reoperación o procedimientos percutáneos), pueden ser factores de riesgo de la mortalidad, y estas últimas y sus procedimientos terapéuticos pueden ser también factores de riesgo de arritmias. La cirugía previa o peri-operatoria, la hipertensión pulmonar y la transposición compleja de grandes arterias se asociarán entre sí en los pacientes operados con TM.

## 2.3. Objetivos principales

---

Los objetivos principales del presente estudio son:

- Estudiar la supervivencia, clase funcional, situación clínica, y necesidades de tratamiento tras 30 años de seguimiento, en pacientes con Trasposición de Grandes Arterias operados con la Técnica de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal en el periodo 1978-1990.
- Analizar la frecuencia y causalidad de la muerte tardía en estos pacientes.
- Observar la frecuencia, y los tipos de arritmias que presentan estos enfermos durante el seguimiento; así como, sus factores de riesgo y la necesidad de implante de marcapasos o desfibrilador automático.
- Estudiar la incidencia de la disfunción del ventrículo derecho- sistémico y de la insuficiencia tricúspide; así como, sus factores de riesgo y el momento evolutivo de su aparición.
- Analizar la frecuencia y tipos de lesiones residuales que se observan tras la técnica de Mustard; además, precisar el tratamiento de ellas, mediante procedimiento percutáneo o intervención quirúrgica.
- Observar si la incidencia de estos factores es diferente en la edad adulta respecto a la edad infantil y de la adolescencia.

## 2.4. Objetivos secundarios

---

Son objetivos secundarios:

- Analizar la frecuencia y evolución de la hipertensión pulmonar; así como la correlación que pueda existir con la mortalidad, las arritmias y la disfunción ventricular.
- Determinar si la TGA compleja tiene un impacto clínico significativo y peor pronóstico en relación a la TGA simple.
- Comparar los resultados de los pacientes operados con la técnica de Mustard, con los intervenidos con la técnica de Jatene y los portadores de trasposición de grandes arterias corregida no intervenida, o corregida de forma fisiológica.

## 3. Material y Métodos

---

### 3.1. Diseño del estudio y autorizaciones

---

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo y unicéntrico sobre la evolución clínica de pacientes con TGA operados con TM en el HURC de Madrid en el periodo 1978-1990. Los pacientes fueron seguidos en el tiempo por el mismo equipo médico tanto en la edad pediátrica como adulta. La recogida de datos se efectuó al final de la evolución y de forma retrospectiva entre los años 2013 y 2015.

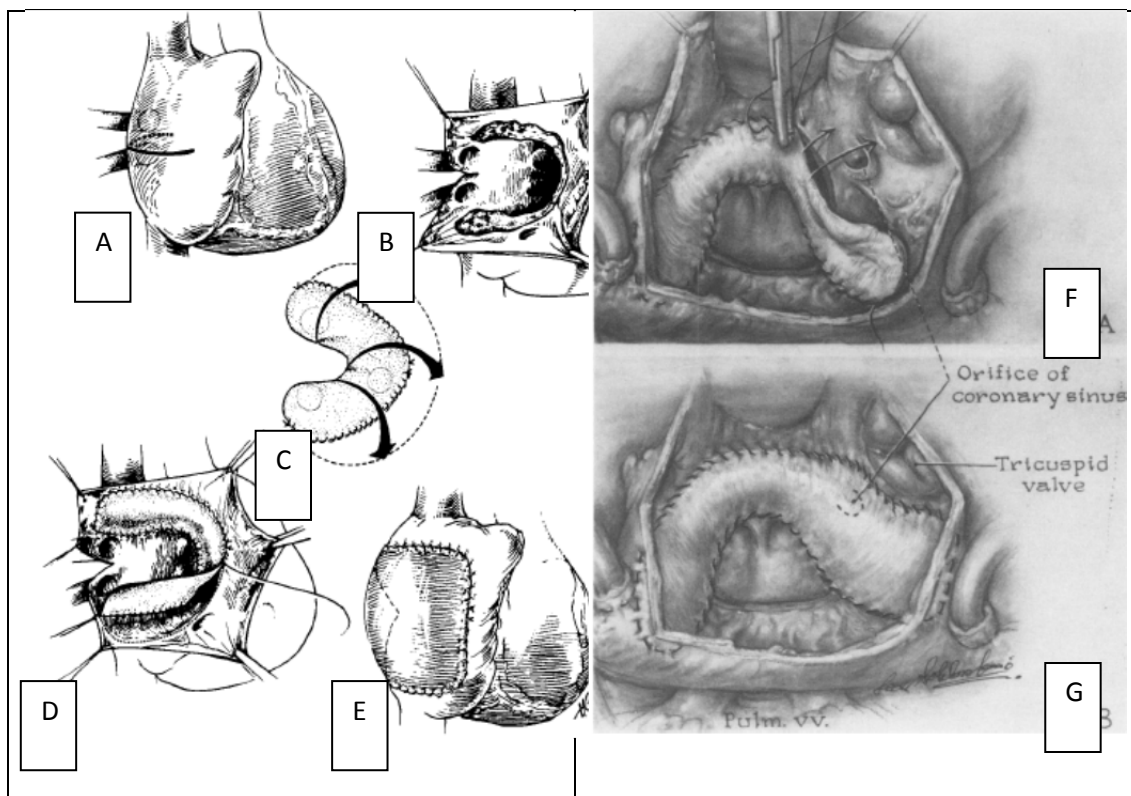
Esta investigación ha sido autorizada por el Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular Infantil, Dr. Ricardo Gómez con fecha 13 de agosto del 2012, y el Jefe de Servicio de Cardiología Infantil Dra. María Concepción Quero con fecha 23 de enero 2013 y por el Comité de Ética del HURC con fecha 10 de abril del 2013 (Anexo 2). Cuenta también con el consentimiento informado por parte de cada paciente contactado, sobre la naturaleza de la investigación y la gestión anónima de sus datos, así como el posible contacto verbal o escrito con los cardiólogos responsables de su seguimiento.

### 3.2. Técnica de Mustard en el HURC

---

La Técnica de Mustard realizada en el HURC se describe a continuación. Se efectúa una atriotomía vertical en la aurícula derecha (AD), atravesando la cresta marginal y el septo interatrial que se prolonga a través de la aurícula izquierda (AI), hasta un punto medio entre la desembocadura de las venas pulmonares derechas. Se reseca el septo interatrial en su totalidad, evitando la perforación auricular. No se realiza incisión posterior del seno coronario. Se implanta un parche en forma de “pantalón”, de pericardio autólogo, según diseño de Brom<sup>51</sup> conectando la desembocadura de ambas cavas con la válvula mitral. El seno coronario queda incluido en el eje de las venas cavas, pasando la sutura del parche entre el seno coronario y la válvula tricúspide. Se amplía la neo-aurícula izquierda con otro parche romboidal de pericardio autólogo o parche de goretex (Figura 17).

La circulación extracorpórea se lleva a cabo con canulación aórtica y bicava, o bien con canulación aórtica y auricular derecha, hipotermia profunda y parada circulatoria. En este caso durante la fase de calentamiento se usa la canulación en orejuela izquierda que drena la sangre de la circulación cava-mitral-pulmón asociada a la canulación de AD que recoge la sangre de la circulación venas pulmonares-tricúspide-aorta.



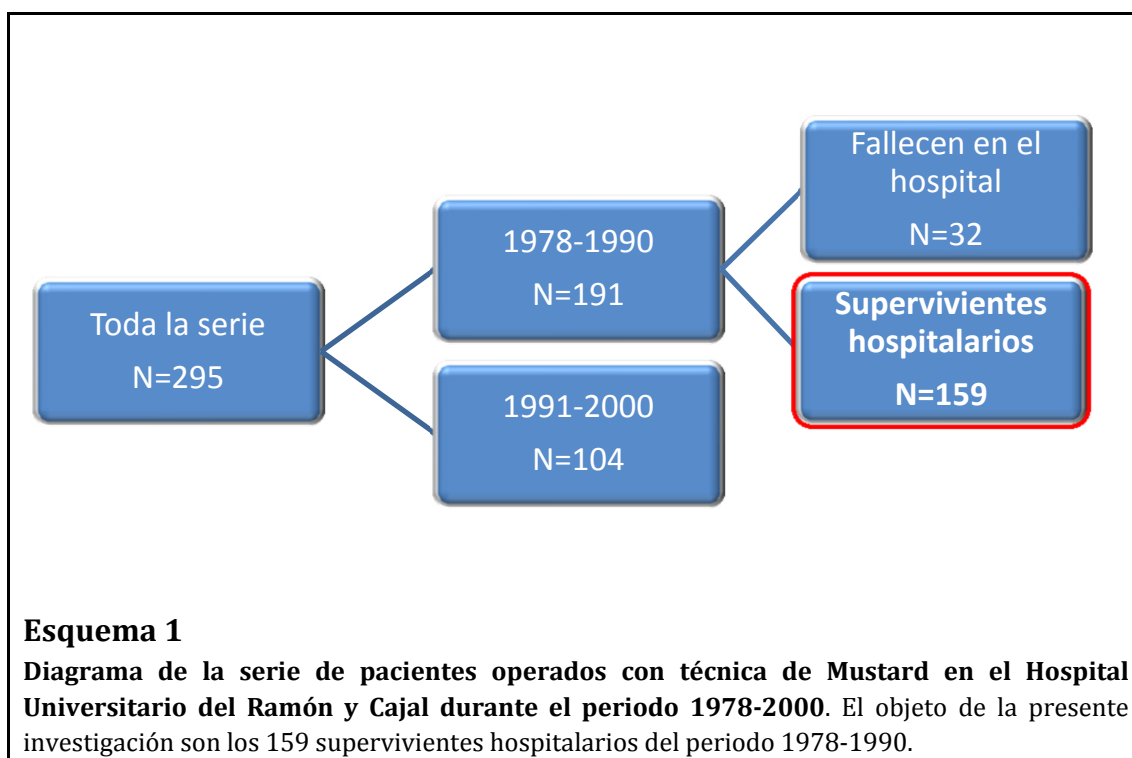
**Figura 17. Técnica de Mustard utilizada en el Hospital Universitario Ramón y Cajal**  
**A y B: Auriculotomía derecha-izquierda vertical hasta un punto medio entre las venas pulmonares derechas**  
**C y D: Implante del parche de pericardio autólogo conectando cavas con la válvula mitral**  
**E: Ampliación de la neo-aurícula izquierda con un parche de pericardio autólogo o goretex**  
 Extraído de Egloff LP, Freed MD, Dick M, Norwood WI, Castaneda AR. Early and late results with the Mustard operation in infancy. *Ann Thorac Surg.*1978; 26:474-484.  
**F y G: El seno coronario queda dentro de la conexión cavas - válvula mitral y la sutura del parche de pericardio trascurre entre el anillo tricuspídeo y el seno coronario.**  
 Extraído de Ebert PA, Gay WA Jr, Engle MA: Correction of transposition of the great arteries: Relationship of the coronary sinus and postoperative arrhythmias. *Ann Surg* 180: 433, 1976.

### 3.3. Pacientes y obtención de los datos

En el HURC se han operado con Técnica de Mustard 295 pacientes desde 1978 hasta el año 2000, con una mortalidad hospitalaria de 47 (15,9%) pacientes. Se han excluido del presente estudio, aquellos casos con TGA operados con técnicas distintas al Mustard, como son la Operación de Rastelli, Lecompte o Senning.

De los 295 pacientes operados, 191 fueron entre los años 1978 y 1990 y los 104 restantes entre los años 1991 y 2000. El objeto del presente estudio son los 191 pacientes con TGA operados en el periodo 1978-1990. Han sido excluidos del estudio los 104 pacientes intervenidos en los años más recientes, entre 1991 y 2000; y se ha limitado la actual investigación al periodo inicial, 1978-1990, para tratar de conseguir un seguimiento prolongado de los pacientes, que alcance, al menos, los 30 años de seguimiento (Esquema 1).





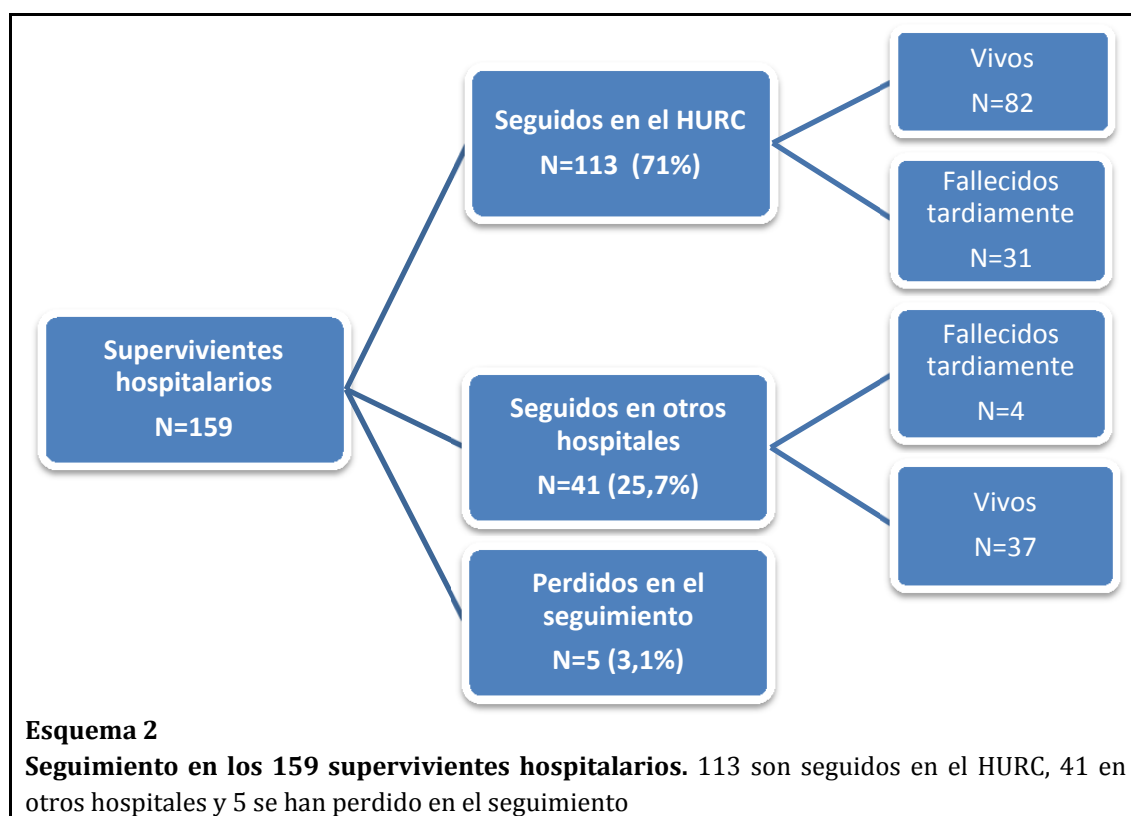
Se consideró como objetivo principal en este estudio, analizar los eventos que se puedan producir a lo largo de muchos años de evolución desde la operación con TM, con un número suficiente de pacientes; más que los eventos que puedan ocurrir a los pocos años de evolución, con una casuística mayor. Incluso en un estudio preliminar de nuestra cohorte inicial, no se ha encontrado diferencias significativas en mortalidad, arritmias y disfunción del VD en los primeros años de seguimiento, entre los operados en los primeros años (1978-1990) y los intervenidos en los últimos (1991-2000).

De los 191 pacientes operados en el periodo 1978-1990, 32 (16,7%) fallecieron durante la estancia hospitalaria. Los criterios de muerte hospitalaria están de acuerdo con las normas establecidas por el Comité Conjunto de la Base de Datos de Cardiopatías Congénitas de las Sociedades Científicas The Society of Thoracic Surgeons y la European Association for Cardio-Thoracic Surgery<sup>156</sup>. Se define como pacientes supervivientes, a los que siguen vivos después del periodo hospitalario.

Han sido objeto de estudio, los 159 supervivientes hospitalarios (83,3%) cuyo seguimiento a largo plazo constituye el objetivo principal del presente trabajo (Esquema 1).

La localización de los 159 pacientes tuvo sus dificultades; ya que la gestión de los datos sanitarios en España, era pobre en las décadas 70-80 y la cultura informática escasa. La descentralización sanitaria y la correspondiente dispersión

geográfica de los pacientes, hizo aún más difícil su localización. Además, alguno de ellos abandonaron las revisiones periódicas cardiológicas al encontrarse asintomáticos. Los medios usados para el estudio fueron las historias clínicas, sistemas informáticos como el “Cajal”, “Dromos”, “HP His”, “Horus”, “Cibeles” y “Excalibur”, contacto directo mediante llamada telefónica (142 llamadas a números fijos y/o móviles), cartas convencionales (42 cartas), emails (45 emails emitidos) o mensajes en “waths app” (4-8 mensajes a cada paciente).



De los 159 pacientes, 113 (71%) fueron revisados a lo largo de su evolución en las consultas externas del HURC (Esquema 2). Todos los pacientes vivos en el año 2012, fueron sometidos a una revisión en el periodo 2013-2015. Los datos demográficos, morfológicos y clínicos, así como los obtenidos mediante ECG (de 12 derivaciones), ecocardiograma transtorácico, ergometría, Holter de 24 horas, diagnóstico por imagen, estudios hemodinámicos por cateterismo y reoperaciones o procedimientos percutáneos, fueron extraídos de la historia clínica que comprende los ingresos hospitalarios y las revisiones ambulatorias regulares realizadas en el HURC, entre ellas su última revisión entre los años 2013 y 2015. Estas revisiones fueron realizadas por el mismo equipo médico, tanto en la edad infantil como en la adulta y recientemente fueron sometidos a un protocolo estricto (Anexo 3), siguiendo las indicaciones de las sociedades científicas “European Society of Cardiology”<sup>157</sup> y “The American College of Cardiology/American Heart Association”<sup>158</sup>. La anamnesis, exploración física, ECG, ecocardiograma transtorácico y Holter fueron realizados de forma rutinaria de

forma anual o bianual en todos los pacientes. La resonancia magnética (RM), el estudio isotópico de medicina nuclear (MN) en portadores de marcapaso, la prueba de esfuerzo con cinta ergonómica, y la determinación de BNP fueron realizadas en los últimos años.

En el HURC los sistemas utilizados y los protocolos de actuación fueron los siguientes. El Holter ambulatorio de 24 horas fue un Sistema Holter Medilog® de SCHILLER. En el estudio ecocardiográfico se estudiaron las imágenes en modo M, los cortes en modo 2 D y posteriormente el eco doppler color, de acuerdo a la disponibilidad tecnológica ecocardiográfica de cada periodo. En los últimos años se han seguido las recomendaciones de la “American Society of Echocardiography”<sup>159</sup>. La Resonancia Magnética se realizó con un Philips, Achieva® 1,5 Tesla. El protocolo de estudio incluyó secuencias en “sangre negra” y “sangre blanca” con planos intrínsecos cardíacos, estudio angiográfico con contraste y reconstrucciones en 3 D axial con o sin contraste para el estudio de la anatomía, y secuencias de realce tardío en los planos intrínsecos cardíacos para el estudio de la función ventricular. Se analizó la secuencia de eje corto en ambos ventrículos de forma independiente, eligiendo la tele-diástole y la tele-sístole para dibujar el contorno del endocardio y se excluyeron los músculos papilares y grandes trabéculas en ambas fases. La ventriculografía isotópica de Medicina Nuclear fue realizada con GATED SPECT (gavillado, sincronizado con el ECG) y la técnica consistió, en el marcaje de los hematíes del propio paciente con Tc99. Se inyecta primero una solución fría (sin radiactividad) de pirofosfato (2 ml) para que se una a la membrana de los hematíes. A los 20 minutos, una vez que el compuesto se ha distribuido por todo el torrente circulatorio, se inyecta Tc-99m pertenectato a una dosis de hasta 25mCi. La exploración se realiza en una gammacámara Infinia Hawkeyes de doble cabezal. Se obtienen 32 imágenes y se divide el ciclo en 16 imágenes. Las imágenes se procesan en una estación Xeleris y se utiliza un paquete comercial que permite la cuantificación de la FE del VD y VI así como el cálculo de los volúmenes ventriculares. También aporta datos de función regional e histogramas de fase y amplitud.

El modelo de ergometría utilizado, fue un sistema de SCHILLER basado en la unidad de ECG CS-200 o la unidad de ECG AT-104. Se siguió el protocolo de Bruce, que consiste en incrementos cada tres minutos de la velocidad e inclinación de la cinta rodante. La determinación en sangre periférica del péptido natriurético (BNP) se midió mediante el inmunoensayo eléctrico-químico-luminiscente disponible comercialmente. Los valores normales en el laboratorio del HURC son <100 picogramos/ml. Valores >400 picogramos/ml son compatibles con insuficiencia cardíaca. En el presente estudio consideramos anormales los valores >100 picogramos/ml.

De los 159 pacientes estudiados, 41 (25,7%) fueron revisados inicialmente en el HURC aunque actualmente se revisan en otros hospitales (Esquema 2). Todos los pacientes supervivientes en el año 2012, fueron revisados por sus médicos en el periodo 2013-2015. Los datos evolutivos más antiguos se extrajeron de la historia clínica del HURC y los más recientes, incluyendo la revisión en el periodo 2013-2015, se obtuvieron mediante entrevistas telefónicas y la complementación de cuestionarios dirigidos al paciente y/o a su familia (Anexo 4) y/o a sus médicos responsables (Anexo 5). En su mayoría los cuestionarios se rellenaron con los datos de informes clínicos facilitados por sus médicos.

De los 159 pacientes que constituyen el estudio, no fue posible la localización en 5 (3,1%) y de ellos solo conseguimos los datos evolutivos de los primeros años en la historia clínica del HURC (Esquema 2). De los 5 pacientes perdidos, 3 son TGA simples y 2 TGA complejas. El tiempo transcurrido entre la operación con TM y su última revisión conocida fue de 12,67 años de mediana (RIC: 7,41-17,91 años).

### 3.4. Características de los 159 pacientes.

#### Datos del periodo pre y peri-operatorio

---

Los datos demográficos, anatómicos, preoperatorios, peri-operatorios y hospitalarios de los pacientes operados con TM están expuestos en la Tabla 2 y 3. Hemos definido la TGA como simple, si el septo interventricular está intacto o con CIV pequeña no hemodinámicamente significativa (no precisa cierre en la operación de Mustard) y/o una EP con gradiente de presión <40 mmHg. Definimos la TGA compleja, si se asocia con una CIV grande y/o EP con gradiente de presiones entre VI y arteria pulmonar  $\geq 40$  mmHg y que incluye todo tipo de obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo. La TGA no se considera compleja si se asocia a CIA, ductus o coartación en ausencia de otras anomalías. De los 159 pacientes estudiados, 147 (92,5%) presentaban una TGA simple y 12 (7,5%) compleja. En dos pacientes, con TGA compleja y CIV grande se dejó sin cerrar la CIV de forma premeditada (Mustard Paliativo) debido a la presencia de HP.

De los 139 Rashkind efectuados, 4 de ellos fueron practicados con cuchilla. En 15 casos fue necesario realizar un Blalock Hanlon al no ser eficaz el Rashkind. Un 10% de los pacientes tuvieron otras operaciones previas al Mustard como fístula de Blalock Taussig, aortoplastia por coartación, “banding” de la arteria pulmonar y oclusión ductal. Un paciente tuvo una operación con TS que cursó con obstrucción venosa reoperándolo al día siguiente con TM.

<b>PERIODO PRE Y PERI-OPERATORIOS</b> <b>Datos Cualitativos</b> <b>Tabla 2</b>		
<b>Datos (n=159)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>		
Varones	102	64
Mujeres	57	36
<b>Tipo anatómico de TGA</b>		
TGA simple	147	92,5
TGA compleja	12	7,5
<b>Otra anomalía asociada a la TGA (No CIV ni EP)</b>		
Coartación	4	2,5
Ductus	3	1,8
Insuficiencia tricúspide	1	0,62
Total casos con otras anomalías asociadas	8	5,0
<b>Atrioseptectomía / atrioseptostomía previa</b>		
Rashkind	139	87,4
Blalock Hanlon	15	9,4
<b>Cirugía previa</b>		
No	143	89,9
Si	16	10,1
Fístula de Blalock Taussig	7	4,4
Oclusión ductal	3	1,9
Aortoplastia por coartación de aorta	3	1,9
"Banding" o cerclaje de arteria pulmonar	1	0,6
"Banding" + Aortoplastia por coartación	1	0,6
Senning previo con obstrucción venosa	1	0,6
<b>Operados con edad &gt;6 meses</b>	<b>85</b>	<b>53,5</b>
<b>Técnica de circulación extracorpórea</b>		
Extracorpórea estándar con hipotermia	84	53
Parada circulatoria e hipotermia profunda	75	47

<b>PERIODO PRE Y PERI-OPERATORIOS</b> <b>Datos Cualitativos (Continuación)</b> <b>Tabla 2</b>		
<b>Datos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Cirugía peri-operatoria asociada al Mustard		
No	126	79,3
Si	33	20,7
Cierre de CIV	11	6,9
Cierre de CIV + "Debanding"	2	1,2
Valvulotomía pulmonar	2	1,2
Resección infundibular EP	1	0,6
Resección infundibular EP + cierre CIV	1	0,6
Anuloplastia tricúspide	1	0,6
Oclusión ductal	1	0,6
Obstrucción cavas	1	0,6
Otras cirugías menores	13	8,1
Ritmo postoperatorio inmediato		
Sinusal, no arritmia	132	83
Arritmia	27	17
Disfunción sinusal, ritmo nodal	17	10,6
Taquiarritmia	9	5,7
BAV	1	0,6
Disfunción VD (ecocardiografía)		
No	158	99,4
Disfunción moderada	1	0,6
Insuficiencia tricuspídea postoperatorio inmediato		
No	135	84,9
Grado leve	19	11,9
Grado moderado	4	2,5
Grado severo	1	0,6
<b>Lesiones residuales</b>		
Obstrucción cavas	37	23,3
Obstrucción venas pulmonares	8	5
CIA residual	19	11,9
EP moderada/severa residual	12	7,5
Lesión residual	94	59,1
<b>Hipertensión pulmonar</b>	7	4,4

<b>PERIODO PRE Y PERI-OPERATORIOS</b> <b>Datos Cuantitativos</b> <b>Tabla 3</b>			
<b>Datos</b>	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>
Edad en la operación (años)	159	0,58	0,33-1,00
Tiempo de extracorpórea (minutos)	157	80	65,0-92,5
Tiempo de Clampaje aórtico (minutos)	154	57	50,0-67,0
Temperatura rectal (grados)	156	18	16,25-23,75
Tiempo de parada circulatoria	75	50	43,0-58,0
Tiempo parada circulatoria + Clampaje	159	100	80,0-118,0

Ochenta y cinco pacientes (53%), fueron mayores de 6 meses en el momento de la operación con TM (algo más de la mitad de la casuística). En esos años se pospuso la operación con TM en edades mayores, pues la mortalidad era elevada en los primeros meses. En 77 (47%) de los 159 pacientes, se llevó a cabo la operación con TM mediante parada circulatoria e hipotermia profunda. Un 20% de los pacientes precisaron de técnicas simultáneas al Mustard o en el inmediato postoperatorio. En 13 pacientes se realizaron técnicas menores como la plicatura frénica, resutura esternal y hemostasia en el inmediato postoperatorio.

Definimos como arritmia en el postoperatorio inmediato, la ausencia de ritmo sinusal en el ECG y/o Holter; no se consideró arritmia la presencia de extrasistolia auricular o ventricular aislada. Se distinguieron tres grupos de arritmia: 1) La disfunción sinusal, 2) La taquiarritmia y 3) El bloqueo auriculoventricular (BAV). La disfunción sinusal incluyó el ritmo nodal, bloqueos sinusales o ritmo auricular bajo acompañado por variaciones significativas en longitud entre QRS y QRS y cuadros clínicos de bradicardia/taquicardia de acuerdo a los criterios modificados de Kruger<sup>160</sup>. La disfunción sinusal debe ser mantenida al menos durante 24 horas para ser considerado como arritmia en nuestro protocolo. La taquiarritmia incluye el flutter auricular, la fibrilación auricular, el fibrilo-flutter (ya que no es posible distinguirlas por separado en cada paciente concreto), la taquicardia supraventricular, la taquicardia de la unión y la taquicardia ventricular sostenida (>10 latidos) y la no sostenida (4-10 latidos). El paciente con cualquier episodio de taquiarritmia postoperatoria bien documentada en el ECG o Holter es considerado como perteneciente al grupo arrítmico. El BAV incluye los bloqueos de 2º y 3º grado, estos fueron considerados dentro del grupo de los arrítmicos si se mantiene el bloqueo al menos 24 horas. Un 17% de los pacientes presentaron arritmias en el postoperatorio inmediato siendo las más frecuentes la disfunción sinusal y la taquiarritmia.

La función sistólica del ventrículo derecho en el postoperatorio inmediato fue catalogada por los ecocardiografistas de forma subjetiva. Se valieron para ello de la tecnología ecocardiográfica disponible en cada periodo. La definieron como normal o disminuida de forma leve, moderada o severa. De manera similar se objetivó la ausencia o presencia de insuficiencia valvular tricuspídea en el postoperatorio inmediato mediante el ecocardiograma y se categorizó subjetivamente el grado de insuficiencia, si presente, en leve, moderada o severa subjetivamente. Tanto en la disfunción del VD como en la IT, se consideró que las alteraciones fueron significativas, si el grado fue definido como moderado o severo. Se detectó insuficiencia VD moderada postoperatoria en solo un caso. Cinco pacientes presentaron insuficiencia valvular tricuspídea significativa en el postoperatorio inmediato, 4 con insuficiencia moderada y 1 severa.

Algunos pacientes presentaron lesiones neurológicas, muchas de ellas preoperatorias y otras derivadas de la técnica de circulación extracorpórea y en especial de las prolongadas paradas circulatorias que en los primeros años de experiencia se creían seguras para el sistema nervioso central. Estas lesiones van a ser objeto de estudio futuro por parte de un grupo de neurólogos y psicólogos del HURC y no están recogidas en el presente estudio.

Se determinaron las lesiones residuales mediante la ecocardiografía, imagen por RM o MN y eventual estudio de cateterismo de acuerdo a los siguientes conceptos. Se consideró que hubo obstrucción venosa de las cavas o venas pulmonares ante un gradiente  $>4$  mmHg o velocidad de flujo  $>1,5$  m/seg en el estudio ecocardiográfico y/o una velocidad de flujo  $>1,5$  m/seg en RM y/o un estrechamiento de la luz del canal cavo-mitral y venas pulmonares – tricúspide  $>50\%$  en RM, MN o angiografía, o cuando hubieran sido motivo de terapias intervencionistas. Son signos inequívocos de obstrucción de la vena cava superior, el flujo retrógrado en la vena ácigos en ecografía o RM y el edema en esclavina.

Se consideró CIA o CIV residual ante la presencia de paso de sangre / contraste a nivel auricular o ventricular respectivamente por alguno de los métodos citados, o cuando precisaron de terapia intervencionista. Se considera que hay una EP residual ante un gradiente de presiones entre el VI y la arteria pulmonar superior a 16 mmHg. La EP fue clasificada de leve si el gradiente es  $<30$  mmHg, moderada entre 30 y 60 mmHg y severa si el gradiente es  $>60$  mmHg. Se considera significativa a la EP moderada o severa o cuando fue motivo de intervencionismo. El concepto y la variable de lesión residual engloba las obstrucciones de cavas o de venas pulmonares, los cortocircuitos residuales, la EP y otras lesiones residuales como la coartación y la insuficiencia valvular pulmonar. No se incluye en este concepto la insuficiencia tricúspide, que se analizará de forma aislada.

El tratamiento invasivo de las lesiones residuales se dividió en quirúrgico (reoperación) o percutáneo (cateterismo). No se consideró reoperación, ni procedimiento percutáneo, el implante de marcapaso o procedimientos sobre el mismo. En las reoperaciones y procedimientos percutáneos anotamos las fechas en que se produjeron, la causa, la técnica, la edad del paciente y el tiempo en años transcurrido entre la operación con TM y la reoperación o procedimiento percutáneo. Las técnicas en las reoperaciones consistieron en la ampliación de los canales venosos estenóticos con parche de pericardio heterólogo o goretex, cierre de los cortocircuitos residuales con puntos o parche, resección subvalvular de la EP y plastia o reemplazo valvular en la IT, y en los procedimientos percutáneos angioplastias con catéter balón y/o implante de stent en las obstrucciones venosas y cierre de cortocircuitos con dispositivos ocluidores.



Se admite que el paciente presenta HP si la presión sistólica en arteria pulmonar medida por cateterismo o calculada por ecocardiografía es >70% de la sistémica de acuerdo a la definición de Puley<sup>161</sup> del grupo del Sick Children's Hospital de Toronto y no existe obstrucción de venas pulmonares. En presencia de esta última, se considera exclusivamente la obstrucción de venas pulmonares, como factor principal. También se consideran con HP, los pacientes con TGA y CIV a los que se realizó TM sin cierre de CIV (Mustard paliativo) debido a la presencia de HP.

La mediana de edad en el momento de la operación con TM fue de 0,58 años con un RIC de 0,33-1,00 (Tabla 3).

### 3.5. Seguimiento y definición de eventos.

---

Se define como periodo tardío, el que se inicia tras el periodo hospitalario y termina con la última revisión clínica, el trasplante cardiaco o fallecimiento. Cada uno de estos tres eventos constituye el final del periodo de seguimiento en el presente estudio. Se considera perdido en el seguimiento, el paciente que no haya asistido al menos una revisión entre los años 2013 y 2015 y del que no haya constancia de un trasplante cardiaco o del fallecimiento. Del total de los 159 pacientes objeto de este estudio, perdimos en el seguimiento 5 casos (3,1%) que no fue posible localizar.

Se consideró mortalidad tardía, a la ocurrida durante el periodo de seguimiento, y supervivencia tardía la resultante del conjunto de pacientes que permanecen vivos en los años 2013-2015. En cada paciente fallecido, se constató la fecha de su fallecimiento, la causa, edad y tiempo transcurrido entre la operación con TM y el fallecimiento. Analizamos de forma especial la muerte súbita, que definimos como la ocurrida de forma aguda, inesperada, sin causa aparente, en sujetos incluso asintomáticos.

Se define la arritmia tardía como la ausencia de ritmo sinusal en el ECG y/o Holter ocurrida durante el seguimiento. Se distinguieron 3 grupos de arritmias tardías, de forma similar a las arritmias en el postoperatorio inmediato. La disfunción sinusal, las taquiarritmias y el BAV. La primera y la tercera son arritmias pasivas y se consideró que están presentes en un paciente solo cuando estas arritmias aparecen en el ECG y/o Holter en dos revisiones consecutivas, en cuyo caso la fecha de la primera revisión establece el inicio de la arritmia<sup>36</sup>. Si la arritmia pasiva aparece en una revisión y no aparece en la siguiente, se considera que el paciente permanece en ritmo sinusal.

No ocurre así en el caso del segundo grupo de arritmias, las taquiarritmias. Se considera que el paciente tiene arritmia con un episodio bien documentado de taquiarritmia, aunque en un ECG o Holter posterior tenga ritmo sinusal. Si un paciente presenta disfunción sinusal y posteriormente taquiarritmias o BAV es catalogado dentro del grupo de las taquiarritmias o BAV respectivamente. Se considera también que un paciente presenta arritmia si ha sido sometido al implante de marcapaso, desfibrilador automático (DAI) y/o ablación y/o cardioversión o en tratamiento crónico con drogas antiarrítmicas<sup>135,161</sup>. En cada paciente se anotó el tipo de arritmia, la fecha de inicio de la misma, la edad del paciente en el momento de la aparición de la arritmia y el tiempo en años transcurridos entre la operación con TM y el inicio de la arritmia. También se determinaron la fecha de implante de marcapaso, la causa, la edad en el momento del primer implante y el tiempo transcurrido entre la operación con TM y el primer implante de marcapaso.

La función sistólica tardía del VD a lo largo del seguimiento completo fue estudiada de la misma manera que en el postoperatorio inmediato. El estudio ecocardiográfico de la función tardía del VD fue rutinaria en todos los pacientes y catalogada subjetivamente de normal o disminuida de forma leve, moderada o severa, considerando disfunción significativa la moderada y severa. En cada paciente se anotó la fecha del informe en el que consta por primera vez que la disfunción del VD sistémico era moderada o severa, la edad del paciente en el momento de la disfunción moderada/severa y el tiempo en años transcurrido entre la operación con TM y el inicio de la disfunción moderada/severa. Además se estudiaron para su comparación, la presencia o no de disfunción y el grado de la misma en cada paciente, en dos momentos de la evolución. El primero fue en el año 2000, a los 16 años de evolución mediana con motivo de una ponencia presentada en el congreso conmemorativo del 30 Aniversario del Hospital La Fe de Valencia, y el último en los años 2013-2015, a los 30 años de seguimiento, con motivo de la revisión del presente trabajo.

Se obtuvieron también medidas más objetivas de la función del VD como la excursión sistólica longitudinal del plano valvular tricuspídeo ("*tricuspid annular plane systolic excursión*" o TAPSE)<sup>162</sup>, obtenida en modo M y expresada en mm de desplazamiento, considerándose como normal valores  $\geq 16$  mm para la población pediátrica española<sup>163</sup>. También se llevó a cabo la determinación ecocardiográfica del dp/dt del VD midiendo el tiempo que necesita el chorro de regurgitación tricuspídea<sup>164</sup> para incrementar la velocidad desde 1 a 2 metros por segundo, que de acuerdo a la ecuación de Bernoulli, representa 12 mmHg de incremento de presión. Se calcula entonces el dp/dt como 12 mmHg dividido por ese tiempo en segundos del chorro regurgitante arrojando un valor en mmHg por segundo. Se considera anormal un valor de dp/dt del VD  $< 400$  mmHg/segundo.

En los últimos años se realizó de rutina el estudio de la función sistólica del VD mediante la RM que es considerada la mejor prueba para dicho estudio al contemplar el carácter tridimensional del VD. Se calculó la fracción de eyección (FE) en % como: volumen latido x 100 / volumen tele-diastólico indexado por superficie corporal, siendo el volumen latido la diferencia entre el volumen tele-diastólico – volumen tele-sistólico (ambos indexados por superficie corporal).

$$FE \text{ del VD (\%)} = \frac{(\text{Volumen tele-diastólico indexado} - \text{volumen tele-sistólico indexado}) \times 100}{\text{Volumen tele-diastólico indexado}}$$

Se admite que una FE >55% corresponde a una función normal, entre 45 y 54% disfunción leve, entre 35 y 44% moderada y <35% severa<sup>165</sup>. De nuevo se consideró que la disfunción del VD fue significativa en las moderadas y severas. En los pacientes con marcapasos incompatibles con la RM, se llevó a cabo la ventriculografía isotópica mediante MN, calculando la fracción de eyección en % de forma similar a la RM. Existe una buena correspondencia de resultados entre ambas técnicas en pacientes operados con TM<sup>166</sup>. De los 90 pacientes, 16 fueron estudiados con MN y 74 con RM.

Definimos clínicamente la insuficiencia cardiaca como un cuadro que cursa con bajo gasto cardiaco, y se acompaña de alguno de estos síntomas o signos como disnea al esfuerzo, retención hídrica, edema pulmonar, cardiomegalia, disnea paroxística nocturna u ortopnea y hepatomegalia.

De forma similar se observó la ausencia o presencia de insuficiencia valvular tricuspídea tardía con el ecocardiograma y se categorizó el grado de insuficiencia, si se encontraba presente, en leve, moderada o severa, de forma subjetiva. La IT fue considerada significativa, en sus grados moderado o severo. Se obtuvieron los datos ecocardiográficos de la insuficiencia valvular tricuspídea en dos momentos de la evolución. El primero fue en el año 2000, a los 16 años de evolución y el último en los años 2013-2015, a los 30 años de seguimiento. Se observó la evolución de la insuficiencia tricúspide y su grado entre estos dos momentos.

Para valorar la sensación subjetiva de bienestar, se consideró la presencia o ausencia de sintomatología clínica, el tratamiento farmacológico, y la clase funcional de la NYHA<sup>167</sup>. Consideramos clínicamente significativas las clases funciones III y IV. En los 119 pacientes revisados entre los años 2013 y 2015 (hemos descartado los 35 fallecidos tardíos y los 5 pacientes perdidos en el seguimiento). Se tabularon los síntomas, si precisaban tratamiento farmacológico, como betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la angiotensina, o si se medicaban con tratamiento anticongestivo como diuréticos, IECAs, digital, etc., antiarrítmicos y vasodilatadores vasculares pulmonares.

Recientemente hemos analizado el nivel de BNP en sangre de forma rutinaria en estos pacientes. El péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B o “Brain Natriuretic Peptide” (BNP) es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco. Su secreción es proporcional a la distensión ventricular por exceso de volemia y presión y aumenta en todas las situaciones de insuficiencia cardíaca. Se denominó BNP debido a que fue inicialmente aislado de un extracto de cerebro porcino, sin embargo, en los humanos es producido principalmente en los ventrículos del corazón. El BNP es secretado junto con un fragmento terminal inactivo de 76 aminoácidos, la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), el cual es biológicamente inactivo.

La acción fisiológica del BNP consiste en disminuir la resistencia vascular y la presión venosa central e incrementar la natriuresis. El efecto neto del BNP es disminuir el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco. El valor normal de referencia del BNP en nuestro laboratorio es <100 picogramos/ml, y se consideran patológicos y compatibles con disfunción del VD los valores que superen los 100 picogramos /ml.

Recientemente realizamos la ergometría para desvelar situaciones de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca que no se manifiestan en reposo. La ergometría puede servir para el diagnóstico del grado de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca y para valorar su pronóstico. El test de ejercicio es aún más importante en los casos de VD sistémico como la TGA con “switch” auricular. Se contabilizaron los METS máximos logrados por cada paciente y se contrastaron con los valores normales para la edad y género de acuerdo al criterio de la American Heart Association<sup>168</sup> que en el presente trabajo serían de 12 METS si se trata de un varón o 10 si es mujer. Tabulamos el porcentaje de METS logrados por el paciente, respecto al valor normal y se consideró que la capacidad funcional es normal si la proporción de METS logrados respecto a lo normal supera el 85%. Por otro lado se analizó en cada paciente, la frecuencia cardíaca basal antes del ejercicio y el máximo valor durante el mismo. Se calculó la proporción del incremento de la frecuencia en el ejercicio respecto al valor basal, y se consideró que la reserva funcional cronotrópica es adecuada si el paciente logra un incremento  $\geq 85\%$  y deficiente si  $< 85\%$ .

Dentro de la cohorte de nuestros pacientes, distinguimos un grupo de 121 pacientes con un seguimiento  $\geq 20$  años de evolución y que consideramos el grupo de pacientes adultos, en contraste con el grupo pediátrico y de la adolescencia cuyo seguimiento al cierre del presente estudio no alcanzó los 20 años. Nos referiremos a este grupo adulto para destacar aspectos diferenciales entre la edad adulta respecto a la pediátrica o la adolescencia en los pacientes operados con TM.

## 3.6. Variables tardías

---

Las variables tardías incluyen todos los eventos que ocurren tras el alta hospitalaria. Todas las variables tardías son variables tiempo al evento, y por tanto sujetas a modificación continua a lo largo de la evolución.

Se distinguieron dos grupos de variables tiempo al evento:

1. Variables “tiempo al evento” cuyos datos evolutivos conocemos. En estas variables consta la fecha de inicio de la modificación y el tiempo desde la operación de Mustard hasta el inicio de la modificación de la variable.

Esto ocurre con las siguientes variables:

- muerte tardía,
  - muerte súbita,
  - arritmia,
  - taquiarritmia,
  - implante de marcapaso,
  - disfunción del VD sistémico por ecocardiografía,
  - reoperación y
  - procedimientos percutáneos.
2. Variables “tiempo al evento” en la que solo conseguimos datos globalizados de toda la experiencia, obtenidos en la última revisión de los pacientes entre los años 2013 y 2015.

Ejemplo de estas variables:

- Disfunción del VD sistémico moderada/severa en RM/MN
- IT moderada/severa tardía
- Nivel de BNP en sangre >100 picogramos/ml
- Grado funcional III-IV de la NYHA
- Capacidad funcional deficiente en la ergometría
- Reserva funcional cronotrópica deficiente
- Arritmia durante la ergometría

## 3.7. Análisis estadístico

---

Se describen las variables cualitativas y categorizadas en frecuencias absolutas y relativas. En las variables continuas se estudió su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, resultando todas de distribución no normal, por lo que se describen con la mediana y el rango intercuartílico (RIC) (25%-75%).

Se lleva a cabo el trabajo estadístico crudo o básico con estudios comparativos univariantes, aplicando el test estadístico correspondiente al tipo de variable: X<sup>2</sup> o Fisher para las variables cualitativas o nominales y el test no paramétrico de Mann Whitney para variables continuas con distribución no gaussiana. Con el test X<sup>2</sup> o Fisher se comparan las variables cualitativas y si más del 25% de las casillas tienen menos de 5 observaciones, aplicamos el valor del estadístico exacto de Fisher. Los resultados se expresan como odds ratios (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los OR >1 implica un incremento de riesgo y <1 una disminución de riesgo (“carácter protector”).

Para las variables tiempo al evento en las que conocemos los datos evolutivos, como la muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia, implante de marcapaso, disfunción del VD sistémico por ecocardiograma, reoperación y procedimiento percutáneo, se ajustaron curvas de Kaplan-Maier para describir la probabilidad acumulada de supervivencia o estar libre de eventos. El impacto o influencia de las variables cualitativas pre o peri-operatorias en dichas curvas se compararon con el test de Mantel and Haenszel log-rank. En cada comparación de curvas se investigó la asunción de riesgo proporcional construyendo en el modelo de Cox términos de interacción entre las variables y el tiempo. Se indica la ausencia de dicho riesgo proporcional y por tanto un valor HR y p sólo aproximado, en aquellos casos en los que se produzca. En la regresión de Cox univariante, se expresan los resultados como hazard ratios (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los HR >1 implica un incremento de riesgo y <1 una disminución de riesgo (“carácter protector”). Para comparar las curvas entre dos variables tiempo dependientes, se usó la regresión de Cox con co-variable tiempo dependiente.

Se han incluido en el estudio, los datos de los 5 pacientes perdidos en su seguimiento, ya que las comparaciones estadísticas realizadas con el Mantel and Haenszel log-rank test aprovecha los datos de estos pacientes hasta el momento de la pérdida de seguimiento.

Se usaron modelos de regresión multivariante de Cox para estudiar factores de riesgo o predictores independientes. En cada estudio multivariante y de acuerdo a las indicaciones de Harrell<sup>169</sup>, solo incluimos una variable por cada 10 eventos en el modelo máximo. Las variables son elegidas, entre las que resultaron estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ), en los modelos univariantes, por tener un mayor interés clínico, o porque creemos puedan tener un mayor impacto en la evolución de los pacientes. Evitamos que dos variables relacionadas entre sí (con alta colinealidad o correlación) entren en el modelo. Se usó una estrategia de modelización hacia atrás, en la que el criterio para retirar las variables fue un valor  $p > 0,05$ .

Llevamos a cabo el análisis crudo univariante usando los tests de Chi cuadrado, Fisher o Mann Whitney entre las variables tiempo al evento en las que carecemos de datos evolutivos (usamos datos globalizados obtenidos en la última revisión 2013-2015) y las variables pre o peri-operatorias. Los resultados de estos análisis son sólo aproximados y sus valores deben ser considerados con prudencia, pues solo el conocimiento de la evolución en el tiempo de las variables tiempo al evento, nos conferirían seguridad y exactitud.

Se estimaron las curvas (suavizadas) de riesgo instantáneo de muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia, implante de marcapaso, reoperación y procedimiento percutáneo en el tiempo de evolución, para proporcionar datos de riesgo en cada evento y periodo de tiempo y construir gráficos de uso práctico.

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y Stata v14.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA) considerándose significativo estadísticamente un valor de  $p \leq 0,05$ .





## 4. Resultados

---

En las tablas y figuras sucesivas exponemos los principales resultados del estudio del seguimiento tardío de los 159 supervivientes hospitalarios operados en el HURC con TM. Exponemos la situación clínica de los mismos después de los años de evolución y con especial atención a los factores de riesgo de morbi-mortalidad. En relación con ciertos eventos como la muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia, implante de marcapaso, disfunción del VD sistémico por ecocardiograma, reoperación y procedimiento percutáneo, conocemos paso a paso la evolución acumulativa (variables tiempo al evento) a lo largo de los años (visión continua tipo “video”) y los expresamos con curvas de Kaplan-Meier. De otros como la clase funcional o los niveles de BNP en sangre conocemos la situación más reciente, la que presentaban los pacientes en los años 2013-2015 (visión instantánea tipo “fotografía final”).

### 4.1. Seguimiento

---

Uno de los aspectos más importantes de esta investigación es el seguimiento tardío y en concreto conocer cómo se encuentran estos pacientes después de treinta años de evolución. Todos los pacientes fueron revisados y tabulamos datos de todos en el periodo 2013-2015, los dos últimos años al cierre de esta investigación, excepto 5 en los que se perdió el seguimiento. De estos 5, se sabía que estaban vivos a los 4, 10, 12, 17 y 18 años de evolución, y están incluidos en el grupo de seguimiento de <20 años (edad pediátrica o de la adolescencia). La mediana de seguimiento de los 159 pacientes fue de 29,41 años (RIC: 26,25 – 31,25). De ellos 121 (76%) han sido seguidos al menos 20 años (edad adulta) y 57 (35%) más de 30 años (Tabla 4).

Las frecuencias absolutas y relativas de las variables tardías globalizadas en la revisión entre los años 2013 y 2015, incluidas las pre o peri-operatorias y las tiempo dependientes, aparecen expuestas en la Tabla 5. Es de destacar el hecho de que después de 30 años de seguimiento, 22% de los pacientes habían fallecido, 64% presentan arritmias, 13-15% disfunción moderada/severa del VD, 59% algún tipo de lesión residual que fue motivo de reoperación en un 12% o procedimientos percutáneos en un 9%.

<b>SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO</b>		
<b>Tabla 4</b>		
<b>Variables (n=159)</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>
Edad en la última revisión	29,79	26,89 – 32,83
Tiempo de seguimiento en años	29,41	26,25 – 31,25
<b>Variables (n=159)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Tiempo seguimiento en años		
≤10 años	23	14,4
10-19 años	15	9,4
<b>&lt;20 años (edad pediátrica-adolescencia)</b>	<b>38</b>	<b>23,8</b>
20-29 años	64	40,2
≥30 años	57	35,8
<b>≥20 años (edad adulta)</b>	<b>121</b>	<b>76,1</b>
<b>Perdidos en el seguimiento(n=159)</b>	<b>5</b>	<b>3,1</b>

<b>VARIABLES TARDÍAS</b>		
<b>Tabla 5</b>		
<b>Datos (n=159)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Variables tiempo dependientes</b>		
Muerte tardía	35	22,0
Muerte súbita	14	8,8
Arritmia tardía	103	64,8
Taquiarritmia	44	27,7
Implante de Marcapaso	19	11,9
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24	15,1
Reoperación	20	12,6
Procedimiento percutáneo	15	9,4
<b>Variables tiempo dependientes (no datos evolutivos)</b>		
Disfunción VD moderada/severa por RM/MN (n=90*)	12	13,3
IT moderada/severa año 2000 (ecocardiografía)	13	8,5
IT moderada/severa (2013-2015) (ecocardiografía)	28	17,6
BNP niveles anormales (n=36*)	3	8,3
NYHA grado funcional III y IV	4	2,5
Capacidad funcional deficiente (n=90*)	44	48,8
Reserva funcional cronotrópica deficiente (n=84*)	53	63,1
Arritmia en la ergometría (n=84*)	4	4,8
<i>* Número total de pacientes en los que hay datos de esta variable. En el resto de variables n=159</i>		

## 4.2. Supervivencia y mortalidad tardías

---

De los 159 supervivientes hospitalarios, 119 (74,8%) permanecen vivos y 35 (22%) habían fallecido (Tabla 6). La causa más frecuente de muerte tardía fue la muerte súbita (40% de las muertes) y la reoperación (22%). En la edad adulta solo fallecieron 2 (1,6%) pacientes. La mediana de edad de los 35 fallecidos y el tiempo transcurrido entre la operación de Mustard y el fallecimiento están expuestos en la Tabla 7.

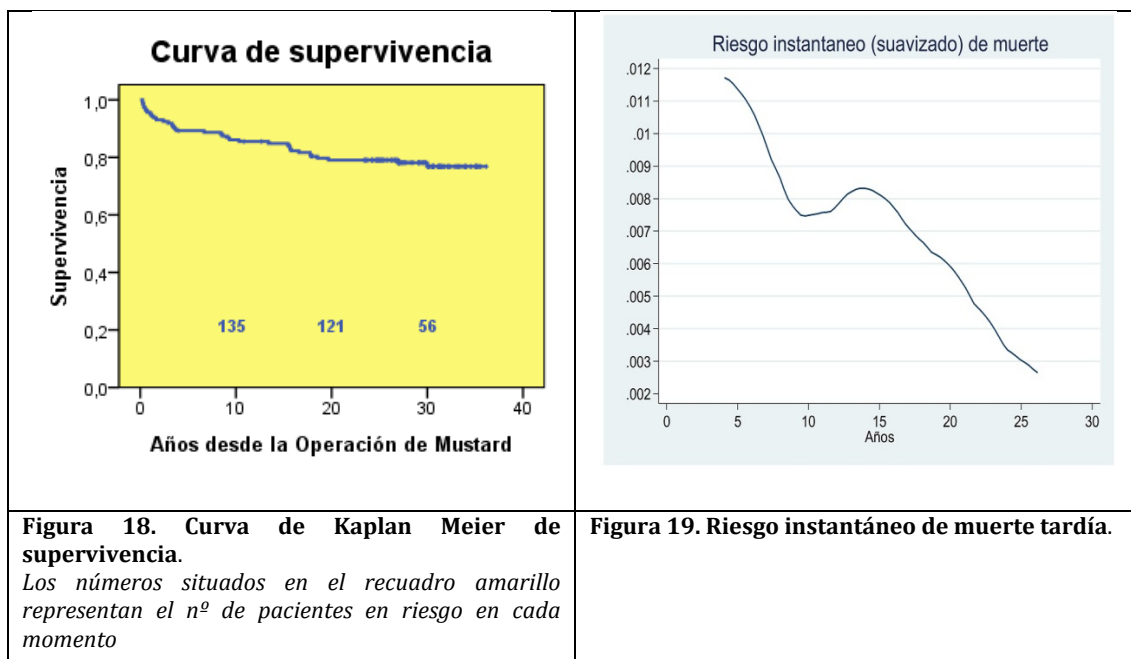
Ocho pacientes fallecieron debido a la reoperación por lesiones residuales. En cuatro con obstrucción de venas pulmonares se intentó sin éxito la reparación de la obstrucción (uno en otro hospital) y en dos de ellos fue necesario realizar una pneumonectomía izquierda. Un paciente con EP severa y obstrucción de la vena cava inferior falleció por bajo gasto en el postoperatorio inmediato. Otro paciente con EP significativa y obstrucción de ambas cavas falleció por lesión neurológica en la reoperación. Un paciente con coartación de aorta y obstrucción de ambas cavas fue reoperado por recoartación y posteriormente por la obstrucción de cavas, falleciendo por hemorragia en el inmediato postoperatorio. Finalmente en un paciente con HP al que no se cerró la CIV (Mustard Paliativo), se procedió al cierre de la CIV a los 3,2 años después del Mustard, evolucionando posteriormente con insuficiencia valvular tricuspídea severa que requirió el implante de prótesis tricuspídea falleciendo a los 14 días de esta reoperación.

Tres pacientes fallecieron por HP. En un enfermo con Mustard Paliativo se procedió al cierre de la CIV y resección de EP a los 8,1 años de evolución y al implante de un marcapaso por BAV completo al mes siguiente. Cursó con HP e hipoxemia falleciendo meses más tarde. Otro paciente con HP y lesión neurológica preoperatorias falleció por hipoxemia. Finalmente otro con CIV pequeña que no se cerró en el momento de la operación con TM cursó con HP y presiones pulmonares a nivel sistémico y múltiples atelectasias. Hubo 3 fallecimientos por neumonía. Uno por neumonía bilateral por broncoaspiración (hallazgo de autopsia), otro, con lesiones neurológicas previas, por una infección respiratoria severa y finalmente otro con obstrucción de venas pulmonares que no se reoperó y que cursó con neumonías de repetición. Tres fallecieron con disfunción del VD severa asociada a insuficiencia valvular tricuspídea moderada o severa. Dos estaban en lista de trasplante, uno cardíaco y otro cardiopulmonar. Tres pacientes fallecieron de forma accidental. Uno tras caer por unas escaleras en un centro comercial y presentar un traumatismo craneoencefálico que le ocasionó la muerte. Dos fallecieron en accidente de tráfico, uno a los 16 años y otro a los 18 años de edad.

MORTALIDAD TARDÍA Datos Cualitativos Tabla 6		
Variables	N	%
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Supervivientes	119	74,8
Fallecidos	35	22
Perdidos en el seguimiento	5	3.1
<b>Fallecidos durante el seguimiento (n=35)</b>		
Causas de la muerte		
Súbita	1	40
Insuficiencia VD significativa	3	8,6
Reoperación	8	22,8
Hipertensión pulmonar	3	8,6
Neumonía	3	8,6
Accidente	3	8,6
Se desconoce	1	2,9
<b>Tiempo Operación de Mustard - Fallecimiento (n=35)</b>		
≤4 años	17	48,5
< 20 años (Edad pediátrica-adolescente)	33	94,2
≥20 años (edad adulta)	2	5,7
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
Fallecidos	2	1,6

MORTALIDAD TARDÍA. Datos Cuantitativos Tabla 7			
Variables	N	Mediana	RIC
Edad en años en el momento del fallecimiento	35	7,10	1,70 – 16,90
Tiempo en años desde la Operación de Mustard hasta el fallecimiento	35	6,70	1,20 – 15,70

La curva de supervivencia tardía de los 159 pacientes está expuesta en la Figura 18. La supervivencia es del 85% a los 10 años, 84% a los 15 años, 79% a los 20 y 25 años, y 76% a los 30 y 35 años de evolución. La supervivencia al final del seguimiento de 30 años fue del 78%. La curva de supervivencia desciende suavemente a lo largo del tiempo, más rápidamente al principio. El riesgo de muerte tardía no fue homogéneo a lo largo de la evolución, tal como refleja el riesgo instantáneo de mortalidad tardía (Figura 19) que es en general decreciente en el tiempo.



En la edad pediátrica y del adolescente (años 0-19 de evolución después de la operación de Mustard), el riesgo instantáneo de muerte fue mayor, situándose entre 0,6 y 1,1%. La mortalidad fue alta en los primeros años debido principalmente al factor reoperación. De hecho los primeros 4 años de evolución acumulan 17 (48,5%) de las 35 muertes tardías, incluyendo la de los 8 fallecimientos debido a la reoperación (Tabla 6). Desde estos años iniciales, la curva de riesgo instantáneo desciende de forma pronunciada, pero presenta un incremento de riesgo hasta un 0,83% hacia los 13-15 años de evolución (Figura 19). Este incremento del riesgo está en relación con la muerte súbita ya que de las 8 muertes ocurridas entre los 13 y 17 años de evolución, 5 fueron súbitas, 2 por accidente de coches y 1 por disfunción del VD.

En la edad adulta ( $\geq 20$  años de seguimiento) el riesgo instantáneo de muerte fue menor, situándose entre el 0,27 y 0,6% (Figura 19). De los 121 pacientes que alcanzaron una evolución post-Mustard de  $\geq 20$  años fallecen solo 2 (1,6%).

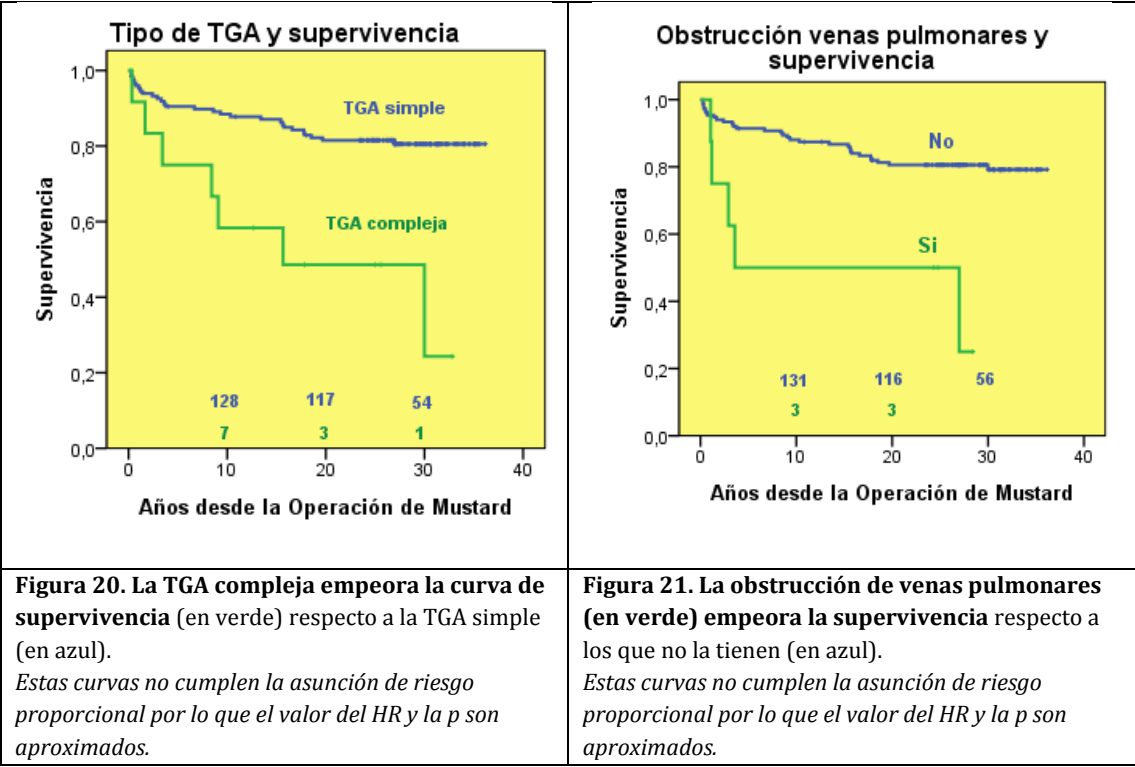
El estudio de la relación de las diversas variables con la curva de supervivencia (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con la muerte tardía: TGA compleja, obstrucción de venas pulmonares, CIA residual (este es un factor protector que disminuye el riesgo), HP, disfunción del VD moderada/severa por ecocardiografía y reoperación (Tabla 8).

<b>MORTALIDAD TARDÍA.</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 8</b>					
<b>Variable / Factor</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/12	21	0,88	0,43-1,77	0,72
Tipo, TGA compleja	12/7	58	4,13	1,79-9,52	0,00
Otras lesiones asociadas	8/2	25	1,09	0,22-4,55	0,90
Rashkind	139/30	21,5	0,80	0,31-2,06	0,68
Blalock Hanlon	15/4	26,6	1,11	0,39-3,16	0,83
Cirugía previa	16/4	25	1,14	0,40-3,24	0,79
Operado edad >6 meses	85/17	20	0,76	0,39-1,49	0,43
Cirugía con parada circulatoria	75/17	22,6	1,02	0,52-1,98	0,95
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/11	33,3	1,88	0,92-3,84	0,07
Arritmia en el postoperatorio	27/5	18,5	0,80	0,31-2,07	0,65
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/1	20	0,83	0,11-6,10	0,85
Obstrucción cavas	37/10	27	1,28	0,61-2,67	0,50
Obstrucción venas pulmonares	8/5	62,5	4,51	1,74-11,71	0,00
CIA residual	19/0	0	0,03	0,00-2,56	0,01
EP moderada/severa residual	12/1	8,3	0,32	0,04-2,39	0,24
Lesión residual	94/20	21,2	0,87	0,44-1,71	0,69
Hipertensión pulmonar	7/6	85,7	8,04	3,28-19,67	0,00
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Arritmia tardía	103/11	10,6	1,30	0,52-3,25	0,56
Taquiarritmia	44/5	11,3	1,21	0,44-3,34	0,70
Implante de marcapaso	19/2	10,5	1,31	0,17-10,14	0,79
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24/5	20,8	25,98	9,02-74,81	0,00
Reoperación	20/12	60	7,27	3,23-16,34	0,00
Procedimiento Percutáneo	15/1	6,6	1,41	0,19-10,42	0,73
<i>* N° de casos con esa variable / n° de pacientes fallecidos. **% de pacientes fallecidos respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.</i>					

<b>MORTALIDAD TARDÍA</b> <b>Análisis Multivariante de Cox</b> <b>Tabla 9</b>					
<b>Variables</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
TGA compleja	12/7	58	3,28	1,24-8,69	0,01
Obstrucción venas pulmonares	8/5	62	6,45	2,41-17,26	0,00
Hipertensión pulmonar	7/6	85	3,02	0,96-9,44	0,05
Disfunción del VD moderada/severa (ecocardiografía)	24/5	20,8		4,71-58,81	0,00
<i>* N° de casos con esa variable / n° de fallecidos. **% de fallecidos respecto al n° casos.</i>					

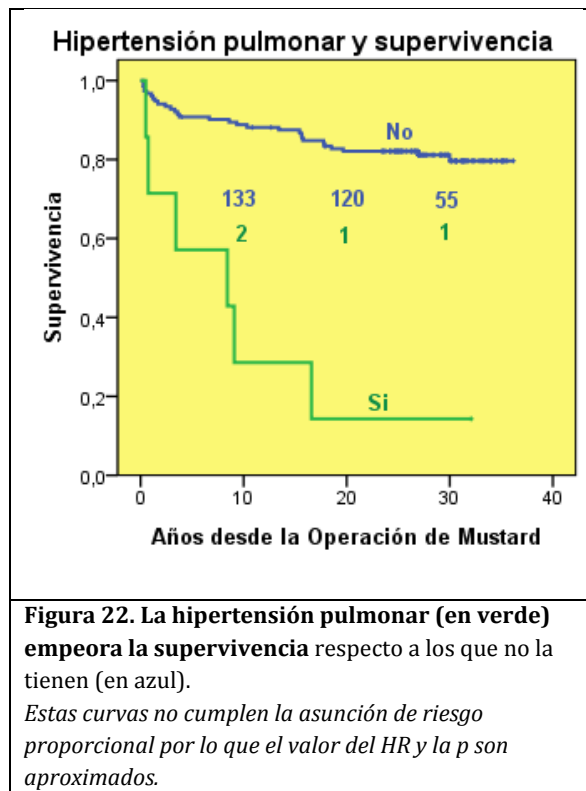
Dado que la existencia de sólo 35 eventos limita el número máximo de variables a incluir en el análisis multivariante entre 3 y 4, de las 6 variables significativas en el análisis univariante, fue obligado elegir 4 de ellas para el

análisis multivariante. Se eligieron la TGA compleja, la obstrucción de venas pulmonares, la HP y la disfunción del VD sistémico por ecocardiograma, por su interés clínico, elevada significancia estadística en el modelo univariante y porque en estudios previos se observó que influyen importantemente en la morbilidad. Todas ellas resultaron factores de riesgo independientes en el modelo multivariante (Tabla 9). La TGA compleja multiplicó por 3 el riesgo de muerte tardía en los operados con TM. Fallecieron 7 (58%) de los 12 con TGA compleja. Su impacto en la curva de supervivencia puede observarse en la Figura 20. La obstrucción de venas pulmonares (dentro de las lesiones residuales) multiplicó el riesgo por 6, falleciendo 5 de los 8 con obstrucción de venas pulmonares. Su impacto en la curva de supervivencia puede observarse en la Figura 21. La HP multiplica el riesgo por 3, falleciendo 6 de los 7 casos con HP, incluyendo los dos pacientes a los que se realizó Mustard Paliativo. Su impacto en la curva de supervivencia puede apreciarse en la Figura 22.



Se ha detectado una importante relación entre la disfunción del VD moderada/severa diagnosticada por ecocardiograma y la muerte tardía. La disfunción ventricular multiplica el riesgo de muerte tardía por 25 en el estudio univariante. 5 (20%) de 24 pacientes con disfunción del VD fallecieron (Tabla 9).

La reoperación incrementa de forma importante la muerte, multiplicándola por 7,2 (fallecen 12 de los 20 reoperados) en el modelo univariante. Sin embargo los procedimientos percutáneos no se asocian con la muerte tardía.



No se encontró relación entre la arritmia, la taquiarritmia y el implante de marcapasos con la mortalidad tardía, ni en la totalidad de la serie, ni en el grupo adulto.

### 4.3. Muerte súbita

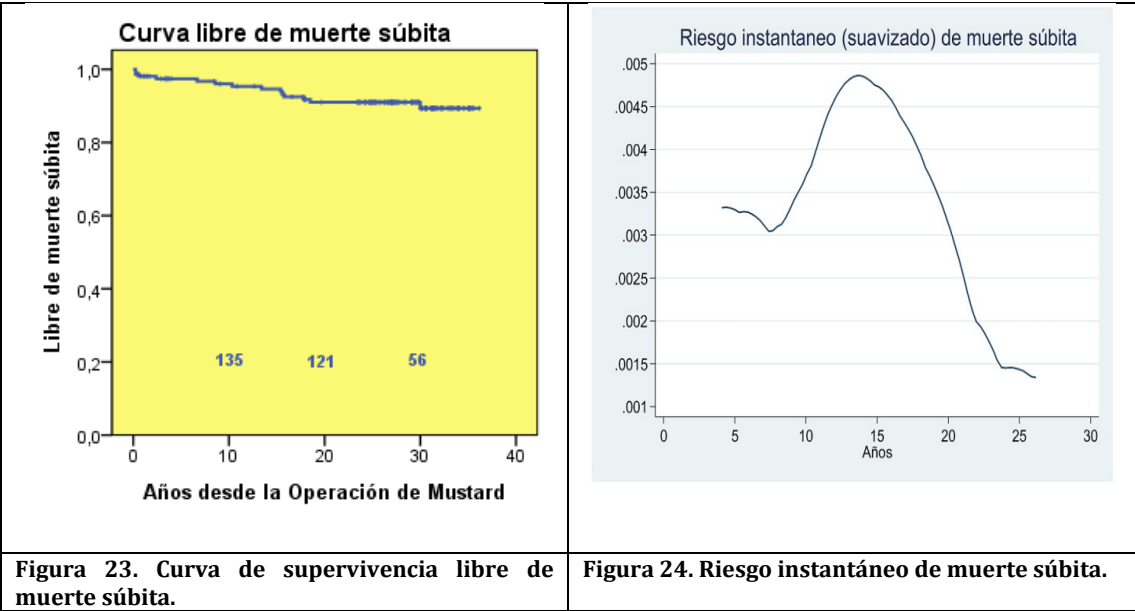
De los 159 pacientes, 14 (8,8%) fallecieron de muerte súbita (MS) (Tabla 10). De los 14 con MS, 6 no tenían lesión residual, ni arritmia, ni disfunción del VD, mientras que 8 presentaban una o varias de estas complicaciones. Cinco tenían obstrucción de cavas habiéndose reoperado tres y uno sometido a procedimiento percutáneo; 6 tenían arritmia, disfunción sinusal en dos casos y taquiarritmia en cuatro y 2 disfunción moderada/severa del VD sistémico. Estos dos pacientes se encontraban en una aceptable situación clínica y la muerte no era esperada. En 5 (35,7%) casos sobrevino la MS durante el ejercicio (Tabla 11).



<b>MUERTE SÚBITA</b> <b>Datos Cualitativos</b> <b>Tabla 10</b>		
Variables	N	%
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Muerte súbita	14	8,8
<b>Fallecidos (n=35)</b>		
Muerte súbita	14	40
<b>Tiempo Operación de Mustard - Muerte Súbita (n=35)</b>		
<20 años (edad pediátrica y del adolescente)	13	92,8
≥20 años (edad adulta)	1	7,1
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
Muerte súbita	1	0,8

<b>MUERTE SÚBITA</b> <b>Características de los pacientes</b> <b>Tabla 11</b>						
N	Lesión residual	Terapia invasiva	Arritmia	Disfunción VD mod/sev	Edad (años)	Observaciones
1	Obst VCI	No	Disf sinusal	No	8	PCR súbita mientras jugaba
2	Obst cavas	Si*	Taquiarritmia	No	14	PCR brusca atendido por Samur. Ingres a descerebrado
3	No	No	Taquiarritmia Marcapaso	No	15	PCR Súbita
4	Obst cavas	Si*	Activa	No	16	PCR corriendo y jugando en el colegio
5	No	No	Disf sinusal	No	18	PCR jugando al futbol
6	Obst cavas	Si**	Taquiarritmia	Si	31	PCR mientras dormía
7	No	No	No	No	0,4	PCR brusca estando perfectamente
8	No	No	No	No	0,5	Merendó bien, vómito y PCR. Ingres a cadáver
9	No	No	No	Si	1,3	PCR súbita estando bien
10	No	No	No	No	2,8	Corriendo y jugando PCR súbita
11	No	No	No	No	7	PCR súbita
12	No	No	No	No	10,9	Jugando en el colegio PCR brusca
13	Obst cavas	Si*	No	No	16,5	PCR brusca. Ingres a y fallece a las horas
14	No	No	No	No	19,1	Llegó en moto y PCR brusca aparcando
<i>* Reoperación. ** Procedimiento percutáneo. Obst = Obstrucción. VCI= Vena cava inferior. PCR = Parada cardio-respiratoria</i>						

La curva de supervivencia libre de MS para los 159 pacientes aparece en la Figura 23, en la que se observa que la MS descende suavemente en el tiempo. Están libres de MS 95% a los 10 años, 92% a los 15 años, 91% a los 20 y 25 años, y 89% a los 30 y 35 años de evolución. El riesgo de MS no fue homogéneo a lo largo de la evolución, tal como refleja de forma equivalente el riesgo instantáneo de mortalidad tardía (Figura 24).



En la edad pediátrica y del adolescente, el riesgo instantáneo de MS se sitúa entre 0,3% y 0,48%. Presenta un incremento importante, hasta 0,48%, hacia los 12-15 años. De la edad pediátrica y del adolescente, la MS fue más frecuente, acumulando 13 de las 14 MS (Tabla 10).

En la edad adulta el riesgo instantáneo de MS se sitúa entre el 0,08 y 0,3% (Figura 24). De los 121 pacientes que alcanzaron una evolución post-Mustard de  $\geq 20$  años fallece 1 (0,8%) (Tabla 10). Se trataba de un paciente con TGA compleja, con disfunción sinusal, episodios de taquicardia ventricular no sostenida, disfunción del VD e IT moderadas/severas y un ingreso en insuficiencia cardíaca por infección respiratoria. De igual manera que ocurre con la muerte tardía en general, en nuestra serie, el riesgo de MS disminuye en la edad adulta, mejorando el pronóstico final.

El estudio de la relación de las diversas variables con la curva de supervivencia libre de MS (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con la MS (Tabla 12). Solo dos factores alcanzan significancia estadística, la disfunción moderada/severa diagnosticada por ecocardiograma y la reoperación. Esta última multiplica el riesgo por 6,1; de los 20 reoperados, fallecieron 3 (15%) de MS.

<b>MUERTE SÚBITA.</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 12</b>					
<b>Variable / Factor</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/8	14	2,21	0,76-6,38	0,13
Tipo, TGA compleja	12/1	8,3	1,36	0,17-10,49	0,76
Otras lesiones asociadas	8/1	12,5	1,91	0,25-14,69	0,52
Rashkind	139/14	10	24,25	0,01-32987,57	0,17
Blalock Hanlon	15/2	13,3	1,39	0,31-6,24	0,66
Cirugía previa	16/1	6,2	0,67	0,08-5,17	0,70
Operado edad >6 meses	85/7	8,2	0,80	0,28-2,29	0,68
Cirugía con parada circulatoria	75/7	9,3	1,07	0,37-3,06	0,89
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/2	6	0,71	0,16-3,20	0,66
Arritmia en el postoperatorio	27/2	7,4	0,83	0,18-3,74	0,81
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/0	0	0,04	0,00-19092,97	0,48
Obstrucción cavas	37/5	13,5	1,74	0,58-5,21	0,31
Obstrucción venas pulmonares	8/0	0	0,04	0,00-20745,81	0,48
CIA residual	19/0	0	0,03	0,00-25,76	0,12
EP moderada/severa residual	12/0	0	0,04	0,00-190,58	0,26
Lesión residual	94/6	6,3	0,48	0,16-1,38	0,16
Hipertensión pulmonar	7/0	0	0,04	0,00-293413,70	0,56
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Arritmia tardía	103/6	5,8	1,44	0,39-5,32	0,57
Taquiarritmia	44/4	9	2,30	0,65-8,16	0,19
Implante de marcapaso	19/1	5,2	2,54	0,30-20,99	0,38
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24/2	8,3	19,07	3,28-110,91	0,01
Reoperación	20/3	15	6,17	1,65-23,01	0,00
Procedimiento Percutáneo	15/1	6,6	3,26	0,41-25,53	0,26
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con muerte súbita. **% de pacientes con muerte súbita respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

<b>MUERTE SÚBITA.</b> <b>Análisis Multivariante Cox</b> <b>Tabla 13</b>					
<b>Variables</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Disfunción del VD moderada/severa por ecocardiografía (covariable tiempo dependiente)	24/2	8,3	16,59	2,91-94,48	0,00
* N° de casos con esa variable / n° de muertes súbitas. **% de muerte súbita respecto al n° casos.					

Entre los factores con significancia estadística en el modelo de Cox univariante, solo la disfunción del VD sistémico por ecocardiografía se constituye en factor independiente de MS en el modelo de Cox multivariante de acuerdo a la

Tabla 13, multiplicando por 16 el riesgo de muerte súbita. De los 24 pacientes con disfunción moderada/severa del VD, fallecieron súbitamente 2.

No encontramos en nuestro estudio asociación de la arritmia tardía, taquiarritmia o implante de marcapaso con la MS.

## 4.4. Arritmia tardía

En secciones anteriores hemos aportado que no existe relación alguna, en el presente trabajo, entre la arritmia y mortalidad, incluyendo la súbita.

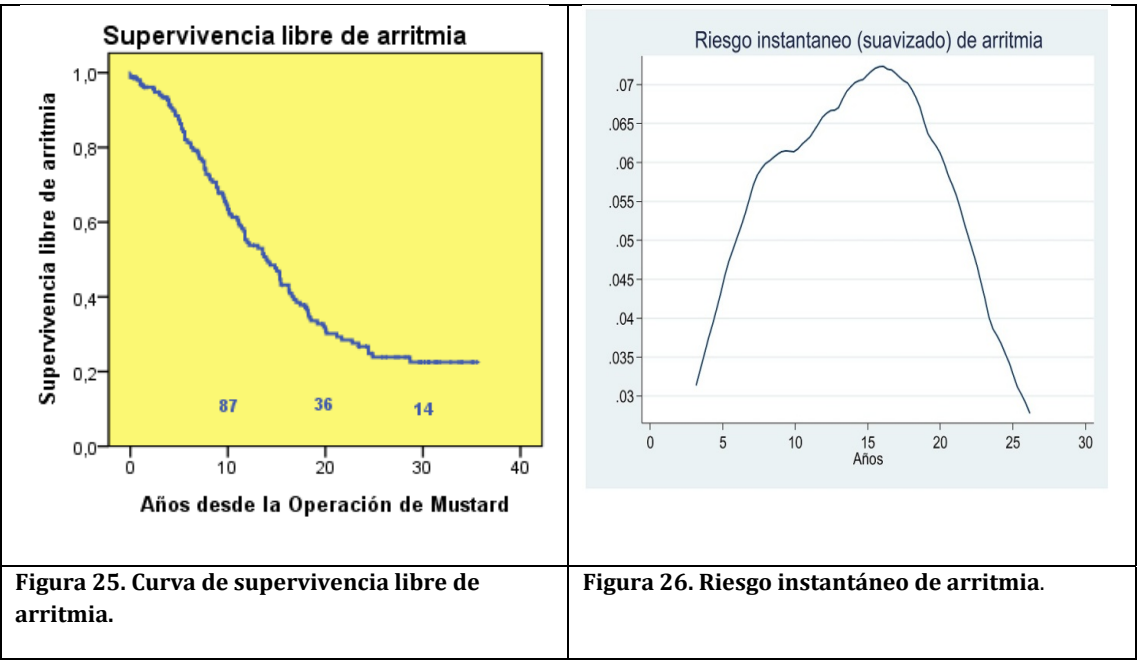
ARRITMIA TARDÍA Datos Cualitativos Tabla 14		
Variables	N	%
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Sin arritmia (ritmo sinusal)	36	35,2
Con arritmia	103	64,8
<b>Pacientes con arritmias (n=103)</b>		
Causas de la arritmia.		
Disfunción sinusal. Ritmo nodal	51	49,5
Taquiarritmia	44*	42,7
Bloqueo AV	8	7,7
Tratamiento de las arritmias		
Ninguno	82	79,6
Antiarrítmicos	11	10,6
Ablación	4	3,8
DAI	3	2,9
Marcapaso	19	18,4
Inicio de la arritmia		
<20 años (edad pediátrica y del adolescente)	93	90,3
≥20 años (edad adulta)	10	9,7
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
No tienen arritmia	38	31,4
Si tienen arritmia	83	68,5
Presentan arritmia de aparición <20 años	73	60,3
Presentan arritmia de aparición ≥20 años de evolución	10	8,2
* 21 (20,3%) de 103 con arritmias, presentaron episodios de flutter/fibrilación auricular.		

Del total de los 159 supervivientes de la operación con TM, 103 (64,8%) tienen algún tipo de arritmia a los 30 años de seguimiento. El riesgo de pérdida del ritmo sinusal es de 2,1% anual. La frecuencia de la arritmia y sus diferentes tipos y el tratamiento de la misma, están expresados en la Tabla 14. La edad y tiempo de evolución desde la operación con TM hasta la aparición de la arritmia, están

expuestos en la Tabla 15. El tiempo de aparición de la arritmia (10,9 años) es más largo que el tiempo mediano de muerte tardía (7,1 años) (Tabla 7).

<div>ARRITMIA TARDÍA</div> <div>Datos Cuantitativos</div> <div>Tabla 15</div>			
Variables	N	Mediana	RIC
Edad en años en el momento de la aparición de arritmia por 1ª vez	103	10,00	5,60 – 15,40
Tiempo en años desde la Operación de Mustard hasta la aparición de la arritmia por 1ª vez	103	10,90	6,30 – 16,50

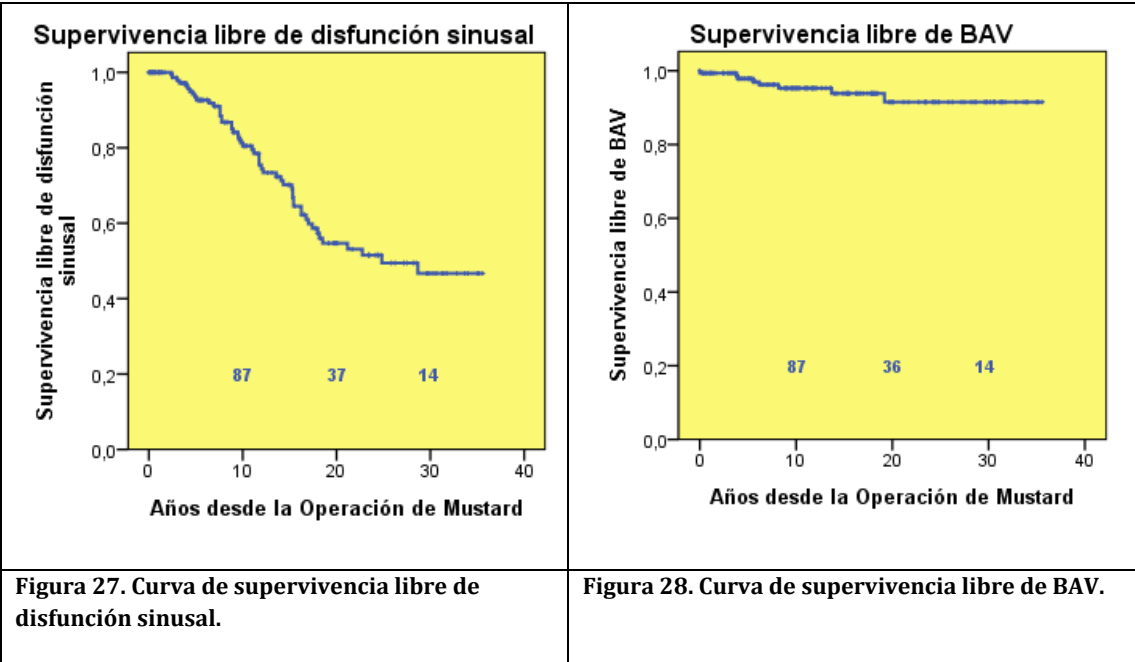
La curva libre de arritmia para los 159 pacientes está expuesta en la Figura 25, en que se observa que desciende constantemente a lo largo del tiempo, excepto en los últimos año que se aplana. Aparecen como supervivientes libres de arritmias el 63% a los 10 años, 47% a los 15 años, 30% a los 20, y 22% a los 30 años de evolución. El riesgo de arritmia tardía no fue homogéneo a lo largo de la evolución, tal como refleja de forma adecuada el riesgo instantáneo de arritmia tardía (Figura 26).



En la edad pediátrica y del adolescente (años 0-19 de evolución después de la operación de Mustard), el riesgo instantáneo de arritmia se sitúa entre el 3,2% y 6,2% con un pico hacia los 15 años de hasta 7,5%, un poco más retrasado en el tiempo que el pico de muerte tardía y muerte súbita De los 103 pacientes con arritmias, 55 (algo más de la mitad) la presentan en los 10 primeros años de evolución y40 en la segunda década.

En la edad adulta ( $\geq 20$  años de seguimiento) el riesgo instantáneo de arritmia tardía se sitúa entre el 2,6 y 6,2% (Figura 26). De acuerdo con los 121 pacientes adultos, presentaban arritmia 83 (68,5%), de los cuales 73 la presentaron  $< 20$  años de seguimiento y solo 10 (8,2%) presentaron arritmia por vez primera  $\geq 20$  años (Tabla 14).

Las curvas de supervivencia libres de la disfunción sinusal y el BAV aparecen expuestas en las Figuras 27 y 28. En los dos tipos de arritmia se observa una ralentización marcada en el descenso de la curva de supervivencia libre del evento en los últimos años de evolución, en la edad adulta.



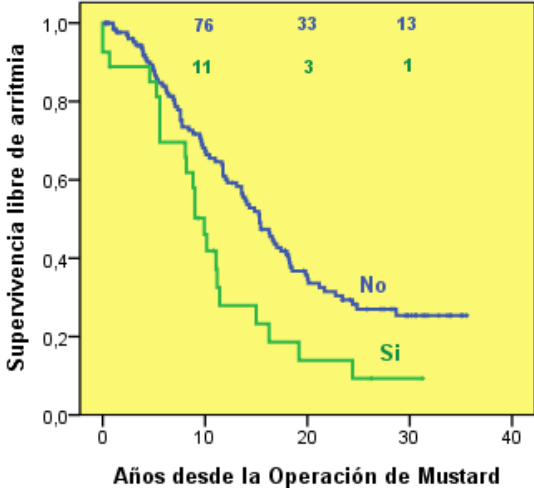
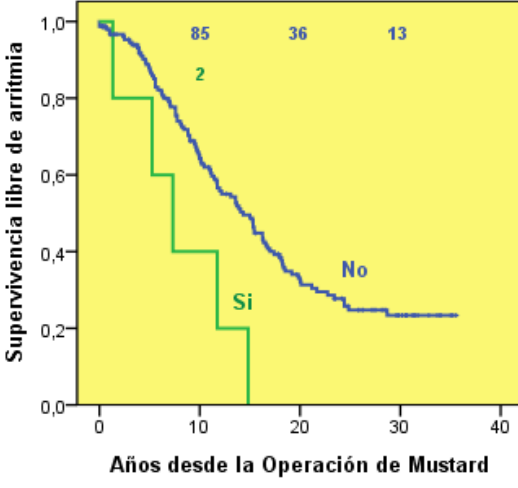
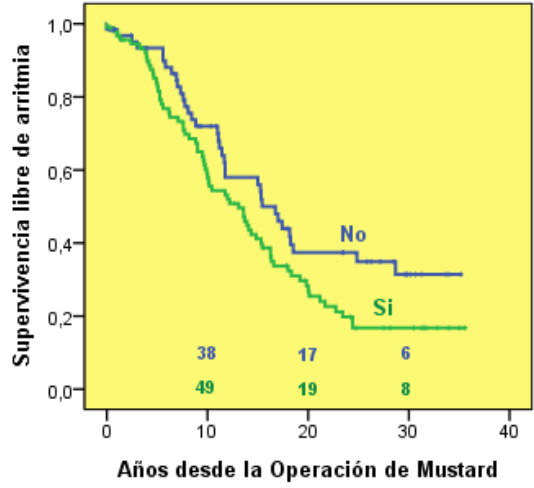
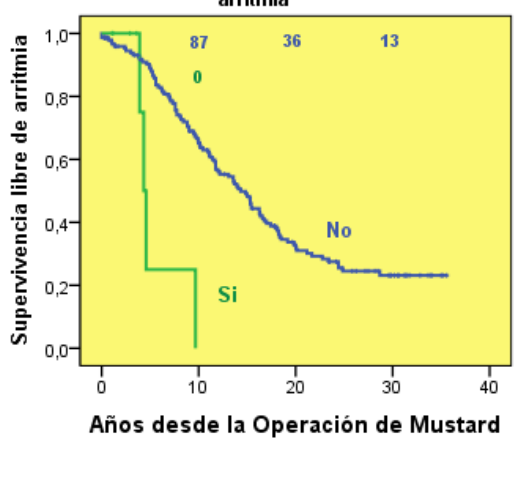
El estudio de la relación de las diversas variables en la curva de supervivencia libre de arritmias (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con ella (Tabla 16). Cuatro factores alcanzan significancia estadística: la presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato, la presencia de IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, la presencia de lesiones residuales de cualquier tipo y la obstrucción de venas pulmonares. De estos factores con significancia estadística en el modelo de Cox univariante, solo la arritmia en el inmediato postoperatorio y la obstrucción de venas pulmonares se constituyen en factores independientes de la arritmia en el modelo de Cox multivariante de acuerdo a la Tabla 17.

ARRITMIA TARDÍA. Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox Tabla 16					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	HR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/34	59,6	0,70	0,46-1,05	0,08
Tipo, TGA compleja	12/5	41,6	0,91	0,37-2,25	0,84
Otras lesiones asociadas	8/ 7	87,5	1,86	0,75-4,60	0,16
Rashkind	139/90	64,7	0,89	0,49-1,59	0,70
Blalock Hanlon	15/12	80	1,41	0,77-2,58	0,25
Cirugía previa	16/12	75	1,22	0,66-2,23	0,51
Operado edad >6 meses	85/57	67	1,06	0,71-1,56	0,76
Cirugía con parada circulatoria	75/46	61,3	0,74	0,50-1,10	0,14
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/17	51,5	0,76	0,45-1,29	0,31
Arritmia en el postoperatorio	27/22	81,4	1,88	1,17-3,04	0,00
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/5	100	2,92	1,17-7,27	0,01
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Obstrucción cavas	37/27	72,9	1,25	0,80-1,94	0,31
Obstrucción venas pulmonares	8/4	50	4,90	1,71-14,00	0,00
CIA residual	19/17	89,4	1,42	0,84-2,40	0,18
EP moderada/severa residual	12/8	66,6	0,88	0,42-1,81	0,72
Lesión residual	94/68	72,3	1,50	1,00-2,26	0,04
Hipertensión pulmonar	7/3	42,8	1,20	0,38-3,80	0,75
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24/18	75	2,34	0,31-17,72	0,40
Reoperación	20/10	50	0,99	0,36-2,70	0,98
Procedimiento Percutáneo	15/14	93,3	2,89	0,70-11,87	0,14
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con arritmia tardía. **% de pacientes con arritmia tardía respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

ARRITMIA TARDÍA. Análisis Multivariante de Cox Tabla 17					
Variables	N/eventos*	%**	HR	IC95%	p
Arritmia en el inmediato postoperatorio	27/22	81,4	1,91	1,18 – 3,07	0,00
Obstrucción venas pulmonares	8/4	50	5,10	1,78 – 14,62	0,00
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con arritmias ** % de pacientes con arritmia respecto al n° casos.					

La presencia de arritmia en el inmediato postoperatorio multiplica el riesgo por 1,9. De los 27 pacientes con arritmias en el inmediato postoperatorio, 22 (81%) tuvieron arritmias tardías. Su impacto negativo en la curva libre de arritmia tardía puede observarse en la Figura 29. La IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato también es un factor de riesgo en el modelo univariante, multiplicando el riesgo por 2,9, pudiéndose observar su impacto en la curva libre de arritmias en la Figura 30. La presencia de lesiones residuales (en el modelo

univariante) multiplica el riesgo por 1,5, observándose su impacto en la curva libre de arritmias en la Figura 31. Una de las lesiones residuales, la obstrucción de venas pulmonares multiplica por 5,1 el riesgo y su impacto en la curva libre de arritmias se observa en la Figura 32. De este modo 68 (72%) de 94 pacientes con lesiones residuales de cualquier tipo y 4 (50%) de 8 con obstrucción de venas pulmonares presentaron arritmia en la evolución.

<p><b>Arritmia postoperatoria y supervivencia libre de arritmia</b></p>  <p><b>Figura 29.</b> La presencia de arritmia inmediata postoperatoria se asocia (en verde) con una peor curva de supervivencia libre de arritmia tardía. Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.</p>	<p><b>IT postoperatoria y supervivencia libre de arritmia</b></p>  <p><b>Figura 30.</b> La presencia de IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato se asocia (en verde) con una peor curva de supervivencia libre de arritmia. Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.</p>
<p><b>Lesión residual y supervivencia libre de arritmia</b></p>  <p><b>Figura 31.</b> La presencia de lesión residual se asocia (en verde) con una peor curva de supervivencia libre de arritmia.</p>	<p><b>Obstrucción venas pulmonares y supervivencia libre de arritmia</b></p>  <p><b>Figura 32.</b> La presencia de obstrucción venosa pulmonar se asocia (en verde) con una peor curva de supervivencia libre de arritmia. Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.</p>



No encontramos relación entre la HP y la arritmia tardía.

Tampoco encontramos relación estadística entre la disfunción del VD sistémico diagnosticado por ecocardiografía y la arritmia, aunque los pacientes con disfunción moderada/severa tengan arritmias en un 75% si el diagnóstico de la disfunción fue por ecocardiografía y en un 91% si se hizo por RM o MN.

Finalmente tampoco encontramos relación entre la reoperación o los procedimientos percutáneos y la arritmia.

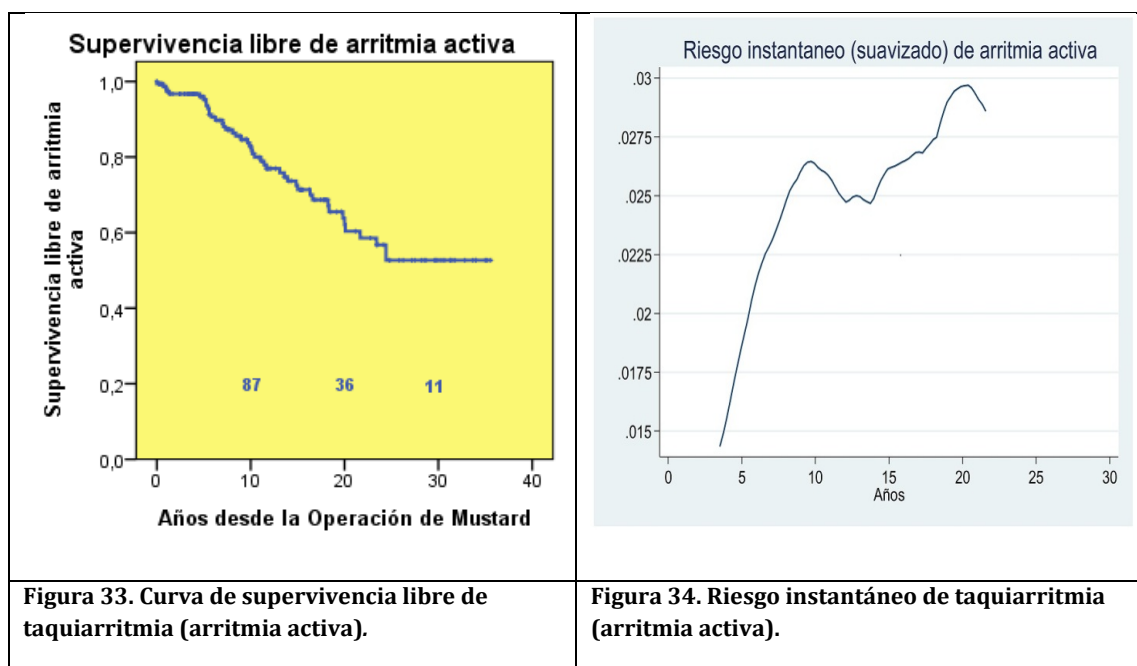
## 4.5. Taquiarritmia

No hemos podido encontrar relación alguna, en el presente trabajo, entre la taquiarritmia y la mortalidad.

De los 159 supervivientes, 44 (27,6%) tuvieron taquiarritmia a lo largo de los 30 años de evolución. Los tipos de taquiarritmia y su tratamiento están expuestos en la Tabla 18. La taquiarritmia más frecuente fue el flutter auricular, seguida de la taquicardia ventricular no sostenida.

<b>TAQUIARRITMIA.</b> <b>Datos Cualitativos</b> <b>Tabla 18</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Taquiarritmia	44	27,6
<b>Pacientes con taquiarritmias (n=44)</b>		
Tipos de Taquiarritmia		
Taquicardia supraventricular	11	25
Flutter auricular	21*	47,7
Taquicardia ventricular no sostenida	12	27,2
Tratamiento de las Taquiarritmia		
Ninguno	30	68,1
Antiarrítmicos	10	22,7
Ablación	4	9,0
DAI	3	6,8
Marcapaso antitaquicardia	3	6,8
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
No Taquiarritmia	81	66,9
Si Taquiarritmia	40	33,0
Presentan Taquiarritmia de aparición <20 años	33	27,7
Presentan Taquiarritmia de aparición ≥20 años	7	5,7
* Incluye casos con fibrilación o fibrilo-flutter auricular.		

La curva de supervivencia libre de taquiarritmia para los 159 pacientes estudiados está expuesta en la Figura 33, en que se observa que dicha curva desciende constantemente en el tiempo. Sobreviven libres de taquiarritmias el 82% a los 10 años, 71% a los 15 años, 62% a los 20, y 52% a los 30 años de evolución. Son supervivientes libres de flutter auricular 91, 83, 80 y 75% a los 10, 15, 20 y 25-30 años. El riesgo de taquiarritmia no fue homogéneo a lo largo de la evolución, tal como refleja la curva del riesgo instantáneo de taquiarritmia (Figura 34). El riesgo crece con los años de evolución alcanzando el 3% a los 20 años.



En la edad pediátrica y del adolescente, el riesgo instantáneo de taquiarritmia se sitúa entre 1,3% y 3%, ascendiendo el riesgo continuamente y culminando hacia los 20 años de evolución, límite con la edad adulta.

En la edad adulta no hay datos a partir de los 22 años de evolución (Figura 34). Del total de 121 adultos, 40 (33%) presentaron taquiarritmia (33 de aparición anterior a los 20 años y 7 posterior). De los 40, 19 (15,7%) tuvieron flutter/fibrilación auricular y de estos 19 pacientes, 4 (21%) presentaban también disfunción de VD sistémico moderado/severo.

El estudio de la relación entre las diversas variables con la curva de supervivencia libre de taquiarritmias (modelo univariante de Cox), se detecta los principales factores asociados con ella (Tabla 19). Cinco factores alcanzan significación estadística: la presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato, la presencia de IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, la obstrucción de cavas, la obstrucción de venas pulmonares y los procedimientos percutáneos. De estos factores con significancia estadística en el modelo de Cox univariante, solo la arritmia en el inmediato postoperatorio, la IT moderada/severa en el

postoperatorio inmediato, la obstrucción de cavas y la obstrucción de venas pulmonares se constituyen en factores independientes de la taquiarritmia en el modelo de Cox multivariante de acuerdo a la Tabla 20.

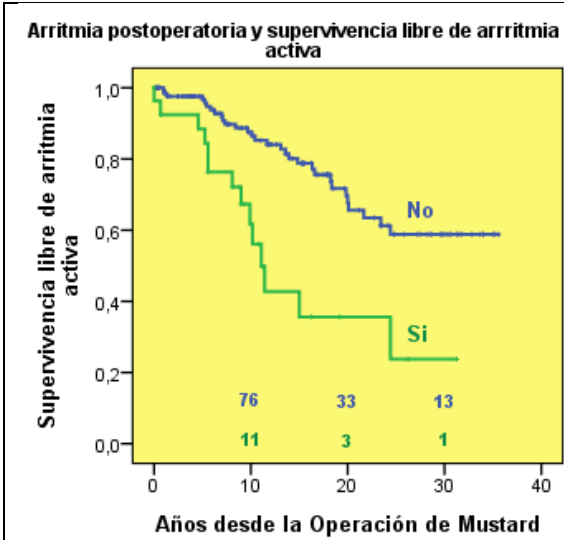
<b>TAQUIARRITMIA.</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 19</b>					
<b>Variable / Factor</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/19	33,3	1,08	0,59-1,97	0,78
Tipo, TGA compleja	12/2	16,6	0,85	0,20-3,53	0,82
Otras lesiones asociadas	8/1	12,5	0,85	0,11-6,21	0,87
Rashkind	139/38	27,3	0,81	0,34-1,93	0,64
Blalock Hanlon	15/5	33,3	1,38	0,54-3,52	0,49
Cirugía previa	16/5	31,2	1,19	0,46-3,02	0,71
Operado edad >6 meses	85/25	29,4	1,26	0,68-2,30	0,45
Cirugía con parada circulatoria	75/20	26,6	0,77	0,42-1,40	0,39
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/7	21,2	0,74	0,33-1,67	0,47
Arritmia en el postoperatorio	27/14	51,8	3,21	1,68-6,10	0,00
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/4	80	5,49	1,92-15,72	0,00
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Obstrucción cavas	37/16	43,2	2,02	1,09-3,74	0,02
Obstrucción venas pulmonares	8/2	25	5,74	1,26-26,06	0,01
CIA residual	19/7	36,8	1,36	0,60-3,06	0,45
EP moderada/severa residual	12/2	16,6	0,49	0,12-2,04	0,32
Lesión residual	94/30	31,9	1,68	0,89-3,17	0,10
Hipertensión pulmonar	7/1	14,2	0,88	0,12-6,41	0,89
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24/8	33,3	0,04	0,00-9342..	0,78
Reoperación	20/7	35	1,90	0,58-6,22	0,28
Procedimiento Percutáneo	15/11	73,3	6,49	1,52-27,63	0,01
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con Taquiarritmia. **% de pacientes con Taquiarritmia respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

<b>TAQUIARRITMIA.</b> <b>Análisis Multivariante de Cox</b> <b>Tabla 20</b>					
<b>Variables</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Arritmia inmediata postoperatoria	27/14	52	3,75	1,96 – 7,18	0,00
IT moderada/severa inmediata postoperatoria	5/4	80	9,38	3,11 – 28,22	0,00
Obstrucción de cavas	37/16	43	2,62	1,37 – 4,97	0,03
Obstrucción de venas pulmonares	8/2	25	9,72	2,04 – 46,32	0,04
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con arritmias ** % de pacientes con arritmia respecto al n° casos.					

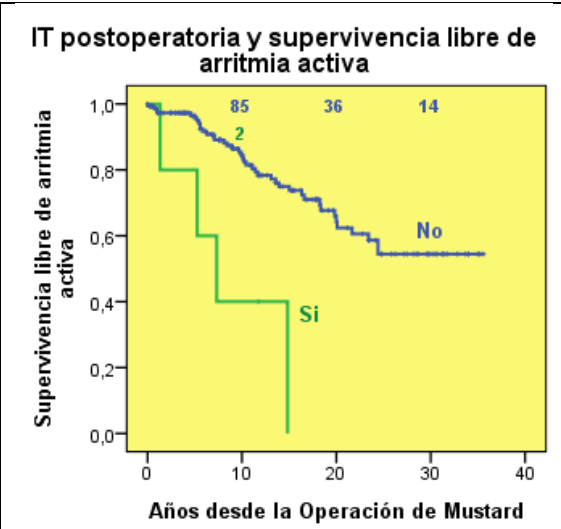
La presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato multiplica el riesgo por 3,7. De los 27 pacientes con arritmias en el inmediato postoperatorio, 14 (52%) cursaron después con taquiarritmia. Su impacto en la curva libre de taquiarritmia se observa en la Figura 35. La IT en el postoperatorio multiplica el riesgo por 9,3. De hecho, 4 de los 5 con IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, desarrollaron posteriormente taquiarritmia. Su impacto en la curva libre de taquiarritmia se observa en la Figura 36. Las lesiones residuales y en concreto la obstrucción de las cavas o venas pulmonares son, en nuestro estudio, potentes factores independientes de taquiarritmia multiplicando por 2,6 y 9,7 respectivamente el riesgo de las mismas pudiéndose observar su impacto en la curva libre de taquiarritmia en las Figura 37 y Figura 38. Presentaron taquiarritmias 16 de los 37 con obstrucción de cavas, y 2 de los 8 con obstrucción de venas pulmonares. Creemos que la relación de las taquiarritmias con los procedimientos percutáneos se debe a que estos son más frecuentes en pacientes con taquiarritmias.

No encontramos relación entre la HP y la taquiarritmia.

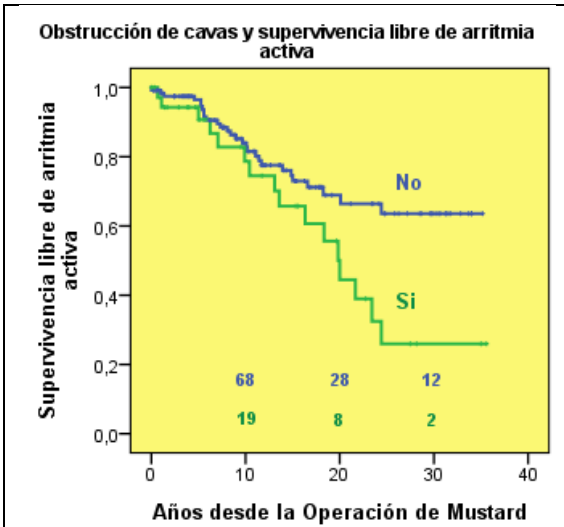
Tampoco encontramos relación estadística entre la disfunción del VD sistémico diagnosticado por ecocardiografía o por RM/MN, aunque un tercio de pacientes con disfunción del VD moderada/severa diagnosticado por ecocardiografía y la mitad de los diagnosticados por RM/MN presentaban taquiarritmias.



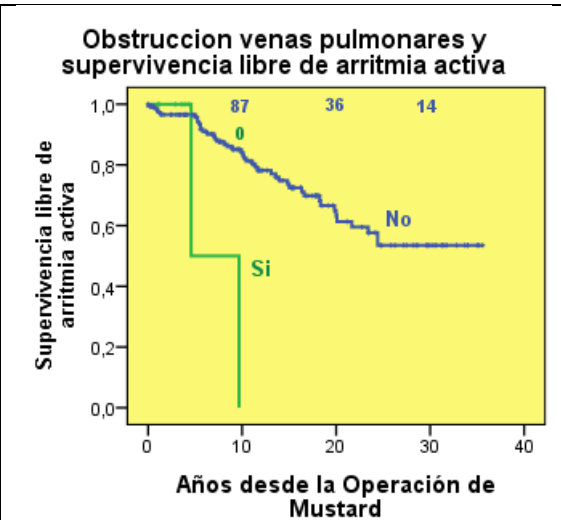
**Figura 35.** La arritmia inmediata postoperatoria (en verde) se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia (arritmia activa). Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.



**Figura 36.** La IT inmediata postoperatoria (en verde) se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia (arritmia activa). Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.



**Figura 37.** La obstrucción de cavas (en verde) se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia (arritmia activa). Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.



**Figura 38.** La obstrucción de venas pulmonares (en verde) se asocia con una peor curva de supervivencia libre de taquiarritmia (arritmia activa). Estas curvas no cumplen la asunción de riesgo proporcional por lo que el valor del HR y la p son aproximados.

## 4.6. Implante de Marcapasos

No hemos encontrado correlación alguna, en el presente trabajo, entre el implante de marcapaso y la mortalidad.

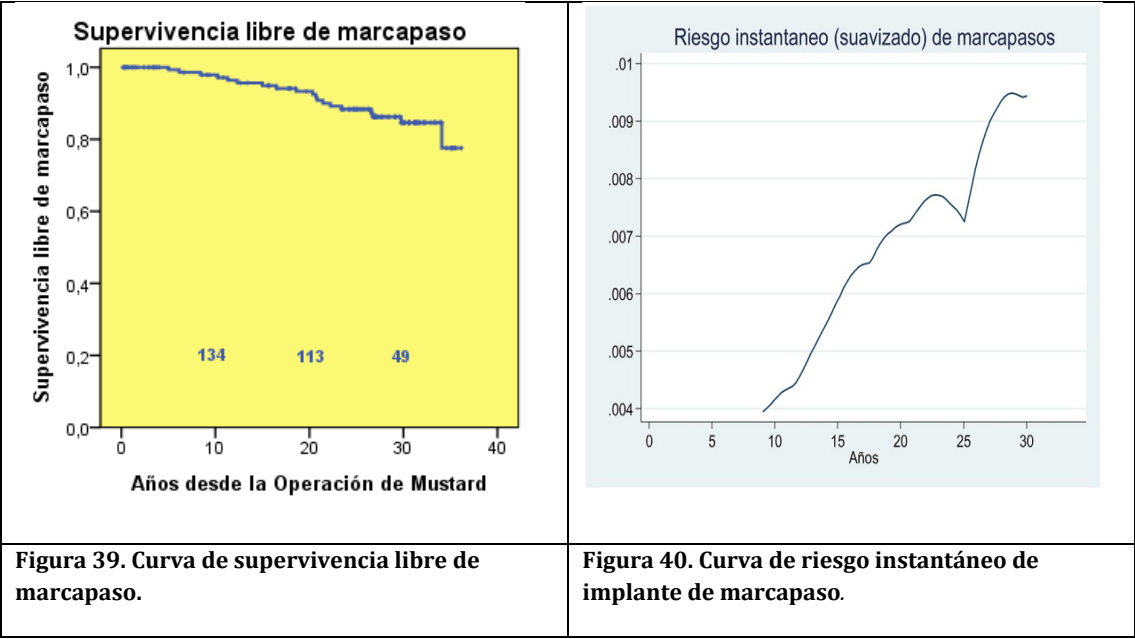
De los 159 supervivientes, 19 requirieron el implante de marcapaso y 3 (2 de ellos con marcapaso previo), requirieron el implante de DAI. Su incidencia, causas y distribución en el tiempo están expuestos en la Tabla 21 y el tiempo transcurrido desde la operación con TM hasta el implante del primer marcapaso así como la edad en el momento del implante en la Tabla 22.

<b>IMPLANTE DE MARCAPASO.</b> <b>Datos Cualitativos</b> <b>Tabla 21</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Implante de marcapaso	19	11,9
Implante de DAI	3	1,8
<b>Pacientes con marcapaso (n=19)</b>		
<b>Causas del implante</b>		
Disfunción sinusal y bradicardia	10	52,6
BAV	6	31,6
Taquiarritmia	3	15,8
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
Sin marcapaso	104	85,9
Con marcapaso	17	14
Implante primer marcapaso < 20 años de evolución	9*	7,4
Implante primer marcapaso ≥20 años de evolución (adultos)	8	6,6
<i>*De los 11 con marcapaso implantado antes de los 20 años de seguimiento, 2 fallecieron antes de alcanzar la edad adulta, 20 años de seguimiento</i>		

<b>IMPLANTE DE MARCAPASO</b> <b>Datos Cuantitativos</b> <b>Tabla 22</b>			
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>
Edad en años en el momento del implante 1º marcapaso	19	17,30	11,00 – 21,80
Tiempo en años desde la Operación de Mustard hasta el implante del 1º marcapaso	19	16,50	9,20 – 21,40

La curva de supervivencia libre de implante de marcapaso para los 159 pacientes está expuesta en la Figura 39, y presenta un descenso continuo en el tiempo, más bruscamente en los últimos años. Sobreviven libres de marcapaso el 97% a los 10 años, 94% a los 15 años, 92% a los 20, y 84% a los 30 años de

evolución. El riesgo instantáneo de necesitar un implante de marcapasos no es homogéneo a lo largo de la evolución.



En la edad pediátrica y del adolescente, el riesgo instantáneo oscila entre 0,4% y 0,7%, apreciándose un ascenso continuo a medida que pasa el tiempo.

En la edad adulta, al revés de lo que sucede con otros factores, el riesgo instantáneo de necesitar marcapasos es mucho más elevado, oscilando entre 0,7 y 0,95% (Figura 40). Efectivamente de los 121 pacientes seguidos en la edad adulta, 17 (14%) necesitaron el implante de marcapasos. De los 17 pacientes, 9 (7,4%) lo necesitaron en la edad pediátrica y de la adolescencia a lo largo de 20 años y 8 (6,6%) en la edad adulta a lo largo de solo 10 años de evolución (Tabla 21).

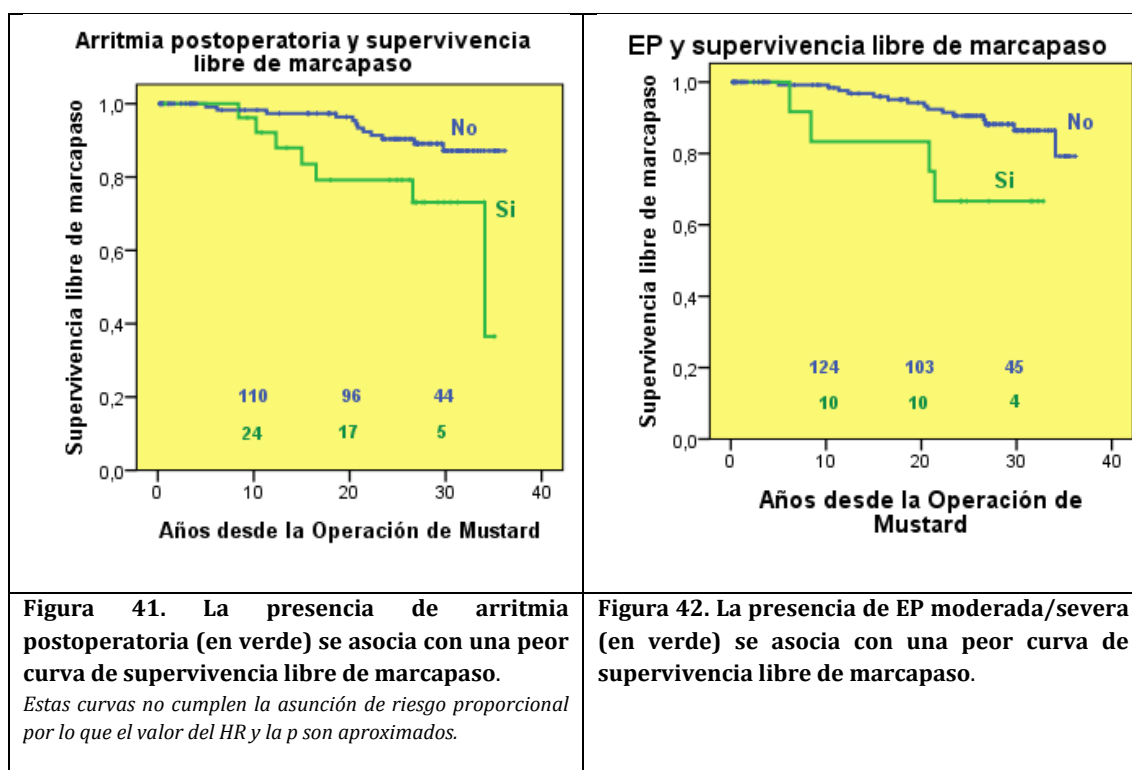
El estudio de la relación de las diversas variables con la curva de supervivencia libre del implante de marcapasos (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con ella (Tabla 23). Cuatro factores alcanzan significancia estadística: la presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato, la lesión residual como la CIA residual y la EP moderada/severa, y los procedimientos percutáneos. De los factores con significación estadística en el modelo de Cox univariante, solo la arritmia en el inmediato postoperatorio (multiplica el riesgo por 3,7) y la presencia de la EP significativa (multiplica el riesgo por 4,8) se constituyen en factores independientes del implante de marcapasos en el modelo de Cox multivariante de acuerdo a la Tabla 24. El impacto de la presencia de arritmia postoperatoria y la EP moderada/severa en la curva libre de implante de marcapasos puede observarse en las Figuras 41 y 42. Tuvieron necesidad de marcapasos 7 de 22 con arritmia postoperatoria y 4 de 12 con EP moderada/severa.

<b>IMPLANTE DE MARCAPASO.</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 23</b>					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	HR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/6	10,5	0,73	0,28-1,94	0,53
Tipo, TGA compleja	12/1	8,3	1,30	0,17-9,83	0,79
Otras lesiones asociadas	8/0	0	0,04	0,00-572,36	0,33
Rashkind	139/17	12,2	1,11	0,25-4,86	0,88
Blalock Hanlon	15/2	13,3	1,01	0,23-4,39	0,99
Cirugía previa	16/2	12,5	1,01	0,23-4,39	0,98
Operado edad >6 meses	85/9	10,5	0,62	0,24-1,59	0,32
Cirugía con parada circulatoria	75/8	10,6	0,83	0,33-2,11	0,70
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/4	12,1	1,32	0,43-3,99	0,62
Arritmia en el postoperatorio	27/7	25,9	3,08	1,21-7,86	0,01
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/0	0	0,04	0,00-2993,10	0,41
Obstrucción cavas	37/5	13,5	1,07	0,38-3,00	0,89
Obstrucción venas pulmonares	8/1	12,5	2,15	0,28-16,26	0,44
CIA residual	19/6	31,5	2,56	0,96-6,81	0,05
EP moderada/severa residual	12/4	33,3	3,34	1,10-10,17	0,02
Lesión residual	94/15	15,9	2,47	0,81-7,45	0,09
Hipertensión pulmonar	7/1	14,2	3,90	0,51-29,67	0,15
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía	24/4	16,6	1,76	0,19-15,76	0,60
Reoperación	20/3	15	3,07	0,88-10,70	0,07
Procedimiento Percutáneo	15/7	46,6	7,88	2,23-27,84	0,00
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con marcapaso. **% de pacientes con marcapaso respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

<b>IMPLANTE DE MARCAPASO.</b> <b>Análisis Multivariante de Cox</b> <b>Tabla 24</b>					
Variable	N/eventos*	%**	HR	IC95%	p
Arritmia postoperatoria	22/7	25,9	3,72	1,26-10,92	0,01
EP moderada/severa	12/4	33,3	4,80	1,23-18,78	0,02
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con implante de marcapaso ** % de pacientes con implante de marcapaso respecto al n° casos.					

En el modelo univariante encontramos relación entre los procedimientos percutáneos y el implante de marcapaso. No consideramos que existieran una relación causal, porque en 5 de los 7 casos con procedimientos percutáneos, el implante de marcapaso fue anterior al procedimiento percutáneo. Fue interpretado como una mayor frecuencia de procedimientos percutáneos en pacientes con marcapasos.





No encontramos relación entre la HP y el implante de marcapaso.

No existe tampoco relación entre la disfunción del VD sistémico por ecocardiograma y el implante de marcapaso, aunque 4 (16%) de los 24 con disfunción moderada/severa del VD requirieron marcapaso.

## 4.7. Disfunción del VD Sistémico

En secciones anteriores hemos subrayado que la disfunción moderada/severa del VD sistémico diagnosticada por ecocardiografía es un factor de riesgo de muerte tardía y muerte súbita, ambos en el modelo univariante y multivariante. No encontramos en el presente trabajo relación entre la disfunción moderada/severa del VD sistémico y las arritmias tardías, taquiarritmias e implante de marcapaso.

La frecuencia y grados de disfunción del VD sistémico diagnosticada por ecocardiografía o RM/MN en el año 2000 y 2015 en los pacientes operados con TM, están expuestos en la Tabla 25. Se puede observar que después de 30 años de evolución, presentan disfunción moderada/severa del VD por RM/MN 13% de los casos y por ecocardiografía el 15%, pasando del 1,9% (año 2000) al 15,1% (Año 2013-15) en 13-15 años. Esto supone un incremento anual cercano al 1%. También se observa que 20 de los 121 adultos presenta disfunción moderada/severa del

VD, pero solo en un caso dicha disfunción se inició en la edad pediátrica o de la adolescente y en 19 se inició en la edad adulta.

<b>DISFUNCIÓN DEL VD SISTÉMICO.</b> <b>Datos Cualitativos</b> <b>Tabla 25</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Disfunción VD por ecocardiografía año 2000 (n=156)</b>		
No disfunción	146	93,5
Disfunción leve	7	4,4
Disfunción moderada	0	0
Disfunción severa	3	1,9
Disfunción moderada/severa	3	1,9*
<b>Disfunción VD por ecocardiografía año 2013-15 (n=159)</b>		
No disfunción	104	65,4
Disfunción leve	31	19,5**
Disfunción moderada	19	11,9
Disfunción severa	5	3,1
Disfunción moderada/severa	24	15,1*
Insuficiencia cardiaca	3	1,8
<b>Disfunción VD modera/severa por ecocardiograma en los años 2013-15 (n=24)</b>		
Asintomático	21	87,5
Sintomáticos	3	12,5
<b>Disfunción VD por RM/MN 2015 (n=90)</b>		
No disfunción (FE>55%)	45	50
Disfunción leve (FE 45-54%)	33	36,7**
Disfunción moderada (FE 35-44%)	9	10
Disfunción severa (FE <35%)	3	3,3
Disfunción moderada/severa	12	13,3
<b>Pacientes seguidos ≥20 años (edad adulta) (n=121)</b>		
Sin disfunción VD moderada/severa	101	83,4
Con disfunción VD moderada/severa	20	16,5
Disfunción VD moderada/severa < 20 años de evolución	1	0,8
Disfunción VD moderada/severa ≥20 años de evolución (adultos)	19	15,7
<b>Parámetros ecocardiográficos de contractilidad</b>		
TAPSE insuficiente (<16 mm) (n=84)	75	89,3
Dp/dt insuficiente (<400 mmHg/segundo) (n=103)	0	0
* En 15 años de evolución la incidencia de disf VD mod/sev ha pasado del 1,9 al 15,1%. ** LA RM/MN detecta más casos en el grupo de disfunción leve y menos en disfunción normal que el ecocardiograma		

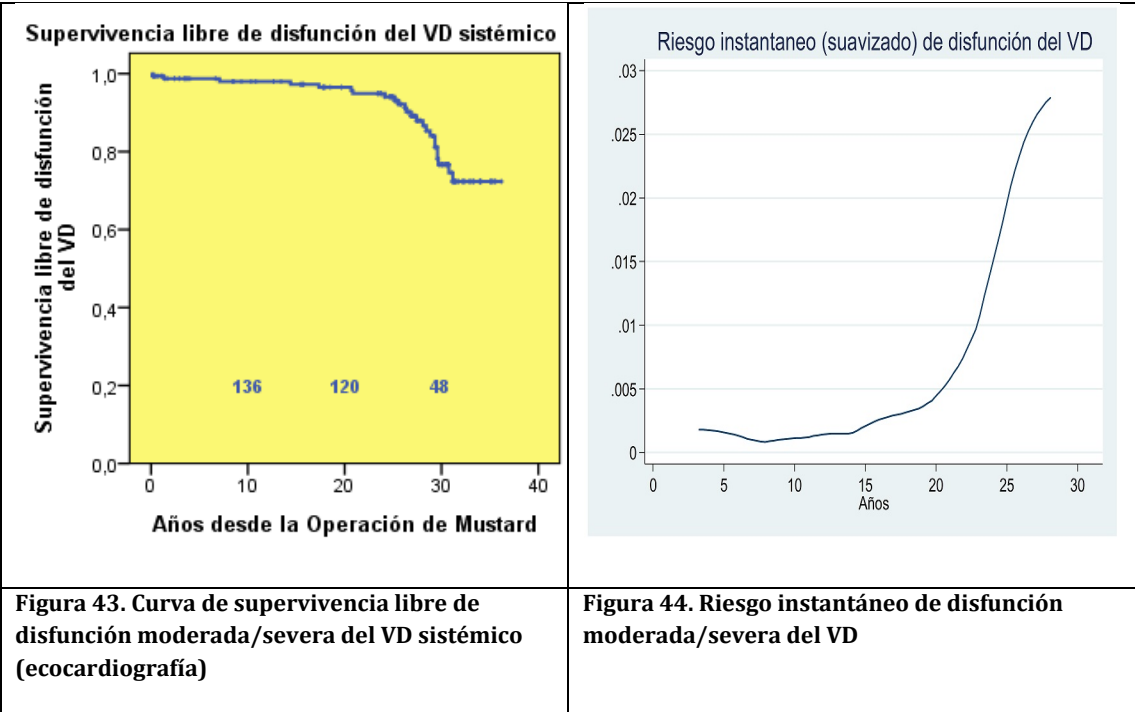
Trece (54%) de los 24 pacientes con disfunción del VD sistémico moderado/severo siguen tratamiento farmacológico. La resincronización se llevó a cabo en un caso con disfunción VD severa y flutter. No se realizó reconversión a la corrección anatómica en ningún caso. Se consideró el trasplante cardiaco en tres

casos, siendo finalmente trasplantado uno con HP, al que se le realizó un trasplante corazón-pulmón, falleciendo a los 14 días del trasplante.

En la Tabla 26 están expuestos los parámetros de contractilidad ecocardiográficos del VD.

<b>DISFUNCIÓN DEL VD SISTÉMICO.</b> <b>Datos Cuantitativos</b> <b>Tabla 26</b>			
Variables	N	Mediana	RIC
<b>Ecocardiográficas</b>			
TAPSE	84	11,35	9,25 - 14,00
Dp/Dt	103	895	757 - 1311
<b>Resonancia magnética / Medicina Nuclear</b>			
FE (%)	90	54,9	50,17-63,22

La curva de supervivencia libre de disfunción del VD sistémico moderada/severa por ecocardiograma está expuesta en la Figura 43 y su riesgo instantáneo en la Figura 44. Están libres de disfunción del VD sistémico significativa 98% a los 10 años, 95% a los 20 años, 94% a los 25 años, 76% a los 30 años y 72% a los 35 años de seguimiento.



El riesgo de padecer disfunción moderada/severa del VD no es homogéneo a lo largo de la evolución, observándose un acusado descenso en la curva libre de disfunción (Figura 43) y ascenso en la curva de riesgo instantáneo de padecer

disfunción del VD (Figura 44) en los últimos años de evolución (entre los 25 y 30 años). En la edad infantil y de la adolescencia el riesgo de disfunción moderada/severa del VD oscila entre 0,2 y 0,4%.

En la edad adulta el riesgo instantáneo de padecer disfunción moderada/severa del VD oscila 0,4 y 2,7%.

Esta progresión de la disfunción del VD también se observa comparando los datos globales de disfunción de los pacientes vivos y sin pérdida de seguimiento obtenidos en los años 2000 y 2013. En la Tabla 27 están expuestos los grados de disfunción ecocardiográfica en el año 2000 y 2015 y su evolución de un año al otro, donde se evidencia la escalada en grados de la disfunción del VD.

<b>DISFUNCIÓN DEL VD SISTÉMICO</b> <b>Evolución de la disfunción del VD entre los años 2000 y 2013-15</b> <b>Tabla 27</b>				
Año 2000 (ecocardiografía)			Año 2013-15 (ecocardiografía)	
Nº pacientes	Grado		Grado	Nº pacientes
122	0	<pre> graph LR     subgraph 2000 [Año 2000]         G0_2000[122]         G1_2000[7]         G2_2000[0]         G3_2000[0]         Total_2000[129]     end     subgraph 2013_15 [Año 2013-15]         G0_2013[70]         G1_2013[30]         G2_2013[19]         G3_2013[1]         Total_2013[120]     end     G0_2000 -- 69 --&gt; G0_2013     G0_2000 -- 27 --&gt; G1_2013     G0_2000 -- 3 --&gt; G2_2013     G1_2000 -- 1 --&gt; G0_2013     G1_2000 -- 17 --&gt; G1_2013     G1_2000 -- 2 --&gt; G2_2013     G2_2000 -- 1 --&gt; G2_2013     </pre>		
7	1		0	70
0	2		1	30
0	3		2	19
129			3	1
				120

<b>DISFUNCIÓN DEL VD SISTÉMICO</b> <b>Comparación de los parámetros ecocardiográficos vs RM/MN</b> <b>Tabla 28</b>			
Chi cuadrado	OR	IC95%	p
Disfunción moderada/severa por ecocardiografía versus RM/MN	7,2	1,8-28,9	0,00
Mann Whitney	Diferencia de medias	IC95%	p
TAPSE mediano ecocardiográfico versus disfunción moderada/severa por RM/MN	2,50	0,16-4,85	0,05
Mann Whitney	Diferencia de medias	IC95%	p
FE mediana en RM/MN versus disfunción moderada/severa ecocardiográfica	9,72	4,43-15,01	0,00

En la Tabla 28 exponemos la relación entre varios parámetros globalizados (recogidos en la revisión 2013-2015) de la función del VD obtenidos con ecocardiografía y MN/RM, en que se observa una adecuada relación,

estadísticamente significativa entre ellos en el test de Chi cuadrado y Mann Whitney.

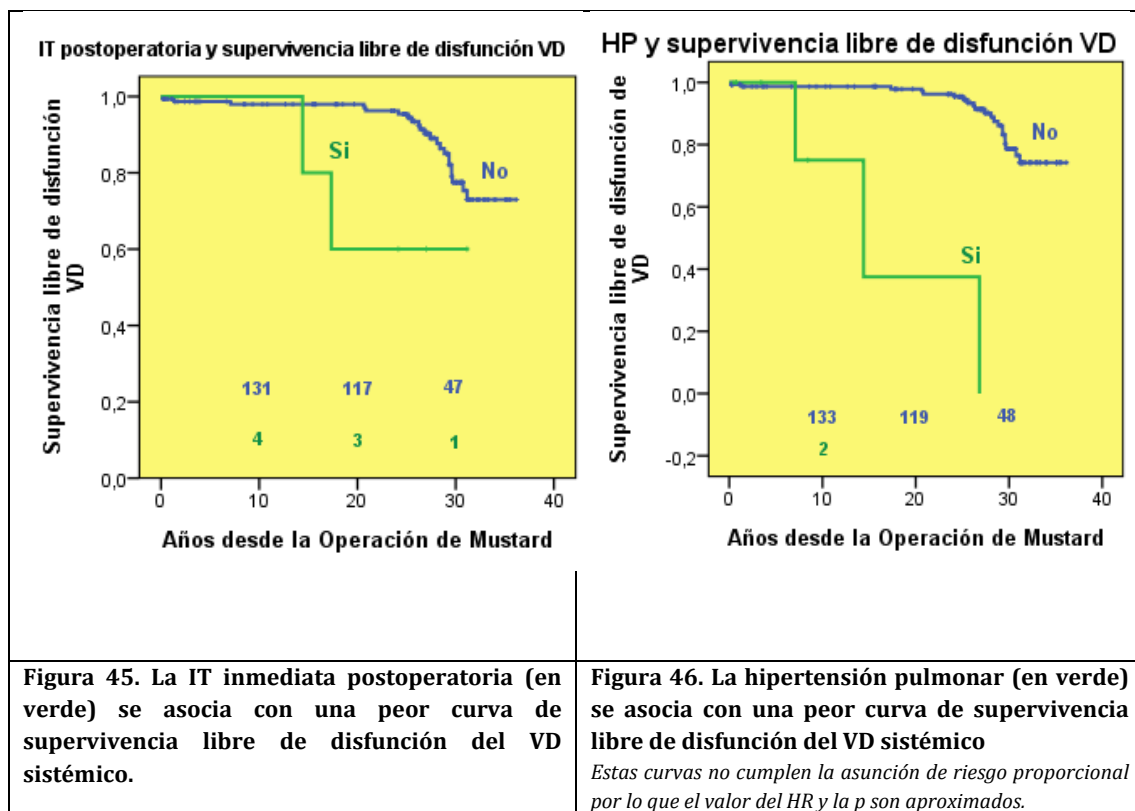
El estudio de la relación de las diversas variables con la disfunción moderada/severa del VD (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con ella (Tabla 29). Alcanzan significancia estadística 2 variables, la IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato por ecocardiografía y la HP. En el modelo multivariante HP se constituye en factor independiente determinante de disfunción del VD sistémico (Tabla 30), que multiplica el riesgo de disfunción por 4,6. De los 7 pacientes con HP, 3 presentaron disfunción significativa del VD. El impacto de la IT postoperatoria y la HP en la curva libre de disfunción moderada/severa del VD puede observarse en las Figura 45 y Figura 46.

No encontramos relación entre las lesiones residuales y las reoperaciones y procedimientos percutáneos con la disfunción del VD sistémico.

Estudiando la posible relación entre la disfunción del VD sistémico moderada/severa detectada por RM/MN y los factores pre, peri-operatorios e iniciales, no encontramos tampoco asociación alguna con ellas (Tabla 31).

<b>DISFUNCIÓN MODERADA/SEVERA DEL VD EN ECOCARDIOGRAFÍA.</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 29</b>					
<b>Variable / Factor</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/9	15,7	0,87	0,38-1,99	0,74
Tipo, TGA compleja	12/2	16,6	2,69	0,62-11,62	0,16
Otras lesiones asociadas	8/1	12,5	0,66	0,89-4,90	0,68
Rashkind	139/19	13,6	0,54	0,18-1,59	0,26
Blalock Hanlon	15/2	13,3	0,56	0,13-2,40	0,43
Cirugía previa	16/1	6,2	0,32	0,44-2,40	0,24
Operado edad >6 meses	85/14	16,4	0,98	0,43-2,22	0,96
Cirugía con parada circulatoria	75/12	16	0,81	0,36-1,83	0,62
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/7	21,1	2,08	0,86-5,03	0,09
Arritmia en el postoperatorio	27/2	7,4	0,49	0,11-2,08	0,32
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/2	40	3,83	0,89-16,38	0,05
Obstrucción cavas	37/6	16,2	0,92	0,36-2,32	0,86
Obstrucción venas pulmonares	8/1	12,5	2,45	0,32-18,75	0,37
CIA residual	19/5	26,3	1,26	0,47-3,39	0,64
EP moderada/severa residual	12/1	8,3	0,41	0,05-3,07	0,37
Lesión residual	94/12	12,7	0,69	0,30-1,54	0,36
Hipertensión pulmonar	7/3	42,8	20,38	5,35-77,63	0,00
<b>Variables tardías tiempo dependientes</b>					
Reoperación	20/2	10	1,70	0,39-7,30	0,47
Procedimiento Percutáneo	15/3	20	2,71	0,63-11,59	0,17
<i>* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con disfunción moderado/severo de VD sistémico por ecocardiograma **% de pacientes con disfunción moderada/severa del VD sistémico por ecocardiografía respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.</i>					

<b>DISFUNCIÓN MODERADA/SEVERA DEL VD EN ECOCARDIOGRAFÍA.</b> <b>Análisis Multivariante de Cox</b> <b>Tabla 30</b>					
<b>Variables</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Hipertensión pulmonar	7/3	42,8	4,67	0,97-22,40	0,05
<i>* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con disfunción VD moderada/severa en ecocardiografía ** % de pacientes con disfunción VD moderada/severa en ecocardiografía respecto al n° casos.</i>					



DISFUNCIÓN MODERADA/SEVERA DEL VD EN RM/MN						
Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher						
Tabla 31						
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p	
Variables pre o peri-operatorias						
Género, mujer	35/7	20	2,50	0,72-8,61	0,13	
Tipo, TGA compleja	1/1	100			0,13	
Otras lesiones asociadas	6/1	16,6	1,32	0,14-12,45	0,80	
Rashkind	81/12	14,8			0,21	
Blalock Hanlon	10/3	30	3,38	0,74-15,45	0,10	
Cirugía previa	8/1	12,5	0,92	0,10-8,23	0,94	
Operado edad >6 meses	48/7	14,5	1,26	0,36-4,32	0,70	
Cirugía con parada circulatoria	43/8	18,6	2,45	0,68-8,84	0,15	
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	14/2	14,2	1,10	0,21-5,66	0,90	
Arritmia en el postoperatorio	18/1	5,5	0,32	0,03-2,70	0,27	
IT moderada / severa en el postoperatorio	4/0	0			0,42	
Obstrucción cavas	26/3	11,5	0,79	0,19-3,21	0,75	
Obstrucción venas pulmonares	2/0	0			0,57	
CIA residual	17/2	11,7	0,84	0,16-4,24	0,83	
EP moderada/severa residual	7/1	14,2	1,09	0,12-9,94	0,93	
Lesión residual	58/6	10,3	0,50	0,14-1,70	0,26	
Hipertensión pulmonar	0/0	0			1,00	
* Nº de casos con esa variable / nº de pacientes con disfunción moderado/severo de VD sistémico por RM/MN						
**% de pacientes con disfunción moderada/severa del VD sistémico por RM/MN respecto al nº casos.						

## 4.8. Insuficiencia Tricúspide Tardía

De los 159 pacientes iniciales, 100 (63%) presentaron IT en diversos grados, siendo en 28 (17%) moderada/severa (Tabla 32). Dos casos necesitaron cirugía de la válvula tricúspide. En un caso con TGA y CIV pequeña se llevó a cabo la operación de Mustard dejando la CIV abierta. Sin embargo, cursó con hiperaflujo acompañándose de IT moderada por dilatación del anillo y disfunción leve del VD. En la reoperación se cerró la CIV y se practicó una anuloplastia tricúspidea a los 15 años de evolución. Posteriormente el paciente presentó una EP con gradiente de 54 mmHg. En otro caso con TGA CIV e HP severa, se realizó un Mustard paliativo (dejando la CIV abierta) y posteriormente se cerró la CIV al comprobar un descenso significativo de la HP. Evolucionó con IT severa y CIV residual y fue sometido a reoperación a los 4 años de evolución para cierre de la CIV y reemplazo de la válvula tricúspidea, falleciendo a los 14 días de la reoperación. La función del VD fue siempre normal.

INSUFICIENCIA VALVULAR TRICUSPIDEA (IT).		
Datos Cualitativos		
Tabla 32		
Variables	N	%
<b>IT en el año 2.000</b>	<b>153</b>	<b>100</b>
No IT	90	58,8
IT leve	50	32,7
IT moderada	11	7,2
IT severa	2	1,3
IT moderada/severa	13	8,5*
<b>IT en el año 2013-2015</b>	<b>159</b>	<b>100</b>
No IT	59	37,1
IT leve	72	45,3
IT moderada	19	11,9
IT severa	9	5,7
IT moderada/severa	28	17,6*
* En 15 años de evolución la incidencia de IT mod/sev ha pasado del 8,5 al 17,6		

La IT moderada/severa se acompañaba de disfunción del VD sistémico moderada/severa en 12 (42%) de los 28 casos. En los otros 16 la función del VD era normal o levemente disminuída. En 3 pacientes la IT era severa con función del VD sistémico normal. Ninguno fue reoperado y los tres viven en la actualidad.

La frecuencia y grados de la IT diagnosticada por ecocardiografía en el año 2000 y 2013-2015 en los pacientes operados con TM, están expuestos en la Tabla 32. Se puede observar que después de 30 años de evolución, la incidencia de IT moderada/severa pasa de 8,5% (año 2000) al 17,6% (Año 2013-2015) en 15 años. Esto supone un incremento anual de 0,6%.



INSUFICIENCIA VALVULAR TRICÚSPIDEA MODERADA/SEVERA Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher Tabla 33					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/10	17,5	0,99	0,2-2,32	0,98
Tipo, TGA compleja	12/3	25	1,62	0,41-6,43	0,48
Otras lesiones asociadas	8/2	25	1,60	0,30-8,38	0,57
Rashkind	139/22	15,8	0,43	0,15-1,26	0,12
Blalock Hanlon	15/1	6,6	0,31	0,03-2,45	0,24
Cirugía previa	16/2	12,5	0,64	0,13-3,00	0,57
Operado edad >6 meses	85/14	16,4	0,84	0,37-1,91	0,68
Cirugía con parada circulatoria	75/13	17,3	0,96	0,42-2,18	0,93
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/6	18,1	1,05	0,38-2,84	0,92
Arritmia en el postoperatorio	27/6	22,2	1,42	0,51-3,94	0,49
<b>IT moderada / severa en el postoperatorio</b>	<b>5/5</b>	<b>100</b>			<b>0,00</b>
Obstrucción cavas	37/6	16,2	0,88	0,32-2,36	0,79
Obstrucción venas pulmonares	8/3	37,5	3,02	0,67-13,47	0,13
CIA residual	19/3	15,7	0,86	0,23-3,18	0,82
EP moderada/severa residual	12/1	8,3	0,40	0,05-3,26	0,38
Lesión residual	94/17	18	1,08	0,47-2,49	0,85
Hipertensión pulmonar	7/4	57,1	7,11	1,49-33,81	0,05
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con IT moderada/severa por ecocardiograma **% de pacientes con IT moderada/severa por ecocardiografía respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

El estudio de la relación de las diversas variables con la IT moderada/severa (modelo univariante de Cox), detecta los principales factores asociados con ella (Tabla 33). Alcanzan significancia estadística 2 variables, la IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato y la HP. Los 5 pacientes con IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato evolucionaron posteriormente con IT moderada/severa tardía. También lo hicieron 4 de los 7 con HP. No encontramos relación entre las lesiones residuales y la IT significativa tardía.

## 4.9. BNP

En 36 pacientes obtuvimos niveles de BNP en sangre y sus datos están expuestos en las tablas 34 y 35. Solo 3 (8,3%) de los 36 pacientes tenía niveles superiores a 100 picogramos/ml y 2 de ellos presentaban además disfunción del VD sistémico moderada/severa. Ninguno de los tres estaba en clase funcional III y IV de la NYHA.

BNP EN SANGRE Datos Cualitativos Tabla 34		
Variables	N	%
<b>BNP en sangre (n=36)</b>		
BNP >100 picogramos/ml	3	8,3
<b>BNP &gt;100 picogramos/ml (n=3)</b>		
Disfunción VD moderada/severa ecocardiografía	2	66
Parada circulatoria	3	100
Cirugía peri-operatoria	1	33

BNP EN SANGRE Datos Cuantitativos Tabla 35			
Variables	Nº casos	Mediana	RIC
BNP picogramos/ml	36	41,35	24,32 – 67,87

El estudio de la relación de las diversas variables con niveles elevados de BNP en sangre (modelo univariante de Cox), no detectó con el test Chi cuadrado relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables cualitativas. Sin embargo, si hubo significación estadística en la comparación de medias en las variables peri-operatorias cuantitativas (Tabla 36). La cirugía peri-operatoria asociada a la TM, se acompaña de un incremento en los niveles medios de BNP en sangre, alcanzando significancia estadística. Por otro lado, los pacientes con niveles de BNP >100 picogramos/ml sí se asoció con un mayor tiempo medio de parada circulatoria.

BNP >100 PICOGRAMOS/ML					
Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher. Mann Whitney					
Tabla 36					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
Variables pre o peri-operatorias					
Género, mujer	16/3	18,7			0,07
Tipo, TGA compleja	-	-			
Otras lesiones asociadas	2/0	0			1,00
Rashkind	34/3	8,8			1,00
Blalock Hanlon	2/0	0			1,00
Cirugía previa	2/0	0			1,00
Operado edad >6 meses	20/2	10	1,66	0,13-20,23	1,00
Cirugía con parada circulatoria	16/3	18,7			0,07
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	6/1	16,6	2,80	0,21-37,03	0,43
Arritmia en el postoperatorio	6/1	16,6	2,80	0,21-37,03	0,43
IT moderada / severa en el postoperatorio	2/0	0			1,00
Obstrucción cavas	11/0	0			0,53
Obstrucción venas pulmonares	-	-			
CIA residual	8/0	0			1,00
EP moderada/severa residual	3/0	0			1,00
Lesión residual	25/2	8	0,87	0,07-10,72	1,00
Hipertensión pulmonar	1/1	100			0,83
Variables pre o peri-operatorias					
Variable / Factor			Diferencia de medias	IC95%	p
Cirugía peri-operatorio no/si vs BNP medio			44,33	-65,60 – 154,27	0,05
BNP >100 picogramos/ml no/si vs tiempo medio de parada circulatoria			9,64	-0,01 – 19,29	0,05
* Nº de casos con esa variable / nº de pacientes con BNP >100 picogramos/dl **% de pacientes con BNP >100 picogramos/dl respecto al nº casos. En letra negra las variables estadísticamente sianificativas.					

## 4.10. Sensación subjetiva de bienestar y respuesta al ejercicio

Los datos descriptivos sobre sensación subjetiva de bienestar y respuesta al ejercicio están expuestos en la Tabla 37. A los 30 años de evolución, de los 119 pacientes revisados entre los años 2013 y 2015, permanecen asintomáticos el 70% y sin tratamiento farmacológico alguno el 75%. Del conjunto de todos los 159 pacientes están en clase funcional I y II, 155 (97,4%) pacientes. Sin embargo la

capacidad funcional estaba disminuida en la mitad de los pacientes, y la reserva cronotrópica era normal en solo 37% de ellos.

<b>SENSACIÓN SUBJETIVA DE BIENESTAR Y RESPUESTA AL EJERCICIO.</b>		
<b>Datos Cualitativos</b>		
<b>Tabla 37</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Revisión 2013-2015 (n=119)</b>		
Síntomas		
Asintomáticos	82	69
Síntomas	37	31
Tratamiento farmacológico		
Sin tratamiento	88	74
Con tratamiento	31	36
<b>Clase funcional de la NYHA (n=159)</b>		
Clase I	135	84,9
Clase II	20	12,6
Clase III	2	1,3
Clase IV	2	1,3
Clase III + IV	4	2,6
<b>Clase funcional III + IV de la NYHA (n=4)</b>		
Fallecen	4	100
Edad >6 meses en la operación	3	75
Disfunción moderada/severa en ecocardiograma	3	75
IT moderada/severa tardía	3	75
Hipertensión pulmonar	3	75
<b>Prueba de esfuerzo. Ergometría</b>		
<b>Capacidad funcional (n=90)</b>		
Normal	46	51,1
Insuficiente	44	48,9
<b>Reserva funcional cronotrópica (n=84)</b>		
Normal	31	37
Insuficiente	53	63
<b>Arritmia durante la ergometría (n=84)</b>		
No	80	95,2
Si	4	4,8
<b>Mujeres operadas con técnica de Mustard (n=57)</b>		
Embarazos a término (neonatos vivos sin cardiopatía)	11	19,3
No embarazos	46	80,7

Consideramos el embarazo y parto de las mujeres operadas con TM una expresión de bienestar y normalidad de vida. De las 57 mujeres, 11(20%) tuvieron embarazos y niños a término vivos, todos sin cardiopatía.

La relación de la clase funcional III y IV de la NYHA y de la capacidad funcional disminuida con las demás variables, están expuestas respectivamente en las tablas 38 y 39. El escaso número de pacientes con clase funcional III y IV hace

imposible establecer asociaciones con significancia estadística. Solo es posible establecer la relación con la HP que incrementa considerablemente el riesgo de estar en clase funcional III y IV (Tabla 38) y con el género en el que ser mujer actúa como factor protector mejorando la capacidad funcional (Tabla 39).

CLASE FUNCIONAL III Y IV NYHA. Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher Tabla 38					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/1	1,7	0,58	0,06-5,80	1,00
Tipo, TGA compleja	12/1	8,3	4,36	0,41-45,51	0,27
Otras lesiones asociadas	8/0	0			1,00
Rashkind	139/3	2,1	0,41	0,04-4,23	0,41
Blalock Hanlon	15/0	0			1,00
Cirugía previa	16/0	0			1,00
Operado edad >6 meses	85/2	2,3	0,86	0,11-6,31	1,00
Cirugía con parada circulatoria	75/2	2,6	1,12	0,15-8,17	1,00
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/1	3	1,28	0,12-12,73	1,00
Arritmia en el postoperatorio	27/0	0	0,97	0,94-0,99	1,00
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/1	20	12,58	1,06-148,97	0,12
Obstrucción cavas	37/0	0			0,57
Obstrucción venas pulmonares	8/0	0			1,00
CIA residual	19/0	0			1,00
EP moderada/severa residual	12/0	0			1,00
Lesión residual	94/1	1	0,22	0,02-2,18	0,30
Hipertensión pulmonar	7/2	28,5	113,25	9,56-1340,74	0,00
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con clase funcional III y IV NYHA **% de pacientes con clase funcional III y IV NYHA respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

CAPACIDAD FUNCIONAL					
Análisis univariante. Chi Cuadrado y Fisher					
Tabla 39					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
Variables pre o peri-operatorias					
Género, mujer	34/12	35,2	0,40	0,17-0,98	0,04
Tipo, TGA compleja	1/1	100			0,48
Otras lesiones asociadas	6/3	50	1,04	0,20-5,49	1,00
Rashkind	80/40	50	1,50	0,39-5,72	0,55
Blalock Hanlon	9/5	55,5	1,34	0,33-5,37	0,73
Cirugía previa	9/5	55,5	1,34	0,33-5,37	0,73
Operado edad >6 meses	47/21	44,6	0,70	0,30-1,61	0,40
Cirugía con parada circulatoria	45/19	42,2	0,58	0,25-1,34	0,20
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	16/10	62,5	1,96	0,64-5,95	0,23
Arritmia en el postoperatorio	18/8	44,4	0,80	0,28-2,25	0,67
IT moderada / severa en el postoperatorio	3/1	33,3	0,51	0,04-5,85	1,00
Obstrucción cavas	24/13	54,1	1,33	0,52-3,40	0,54
Obstrucción venas pulmonares	2/2	100			0,23
CIA residual	14/10	71,4	3,08	0,89-10,72	0,06
EP moderada/severa residual	7/3	42,8	0,76	0,16-3,64	1,00
Lesión residual	54/27	50	1,11	0,48-2,60	0,79
Hipertensión pulmonar	1/1	100			0,48
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con capacidad funcional disminuida **% de pacientes con capacidad funcional disminuida respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

## 4.11. Reoperaciones y Procedimientos Percutáneos. Lesiones Residuales

### Reoperación

En anteriores secciones hemos visto que la reoperación es un factor determinante de muerte (Tabla 8) y muerte súbita (Tabla 12). Efectivamente, la mortalidad debida a la propia reoperación fue alta, falleciendo 8 (40%) de los 20 reoperados, la mitad (4) con obstrucción de venas pulmonares con/sin cavas, 3 con obstrucción de cavas con/sin coartación y 1 con CIV residual e IT severa.

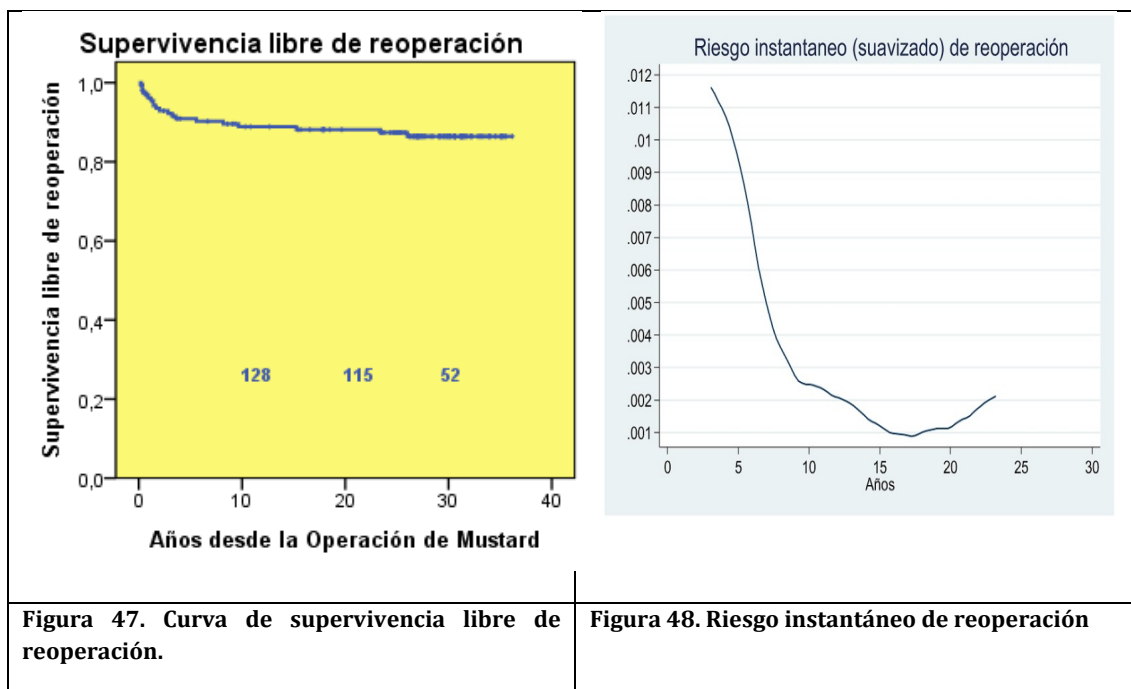
De los 159 pacientes, 20 (12%) precisaron algún tipo de reoperación. No se consideró reoperación a los procedimientos de implante o manipulación de marcapasos. La mayoría de las reoperaciones fueron precoces en la evolución. Dieciocho de las 20 reoperaciones se llevaron a cabo antes de los 20 años, e incluso la mitad de las operaciones, antes de los 4 años, mientras que sólo 2 fueron

realizadas  $\geq 20$  años (Tabla 40). La edad mediana en la reoperación fue sólo de 2,4 años (Tabla 41).

<b>LESIONES RESIDUALES, REOPERACIÓN Y PROCEDIMIENTO PERCUTÁNEO.</b>		
<b>Datos Cualitativos</b>		
<b>Tabla 40</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Todos los pacientes (n=159)</b>		
Lesiones residuales	94	59,1
Tipo de lesiones		
Obstrucción de cavas	37	23
Obstrucción venas pulmonares	8	5
CIA residual	19	12
EP moderada/severa	12	7,5
Tratamiento invasivo		
Reoperación	20	12
Procedimiento Percutáneo	15	9
Tratamiento invasivo	35	22
<b>Pacientes reoperados (n=20)</b>		
Causas de reoperación		
Obstrucción cavas	7	35
Obstrucción cavas + CIA	2	10
Obstrucción cavas + coartación	1	5
Obstrucción venas pulmonares	4	20
Obstrucción venas pulmonares + cavas	1	5
EP +/- CIV	2	10
Insuficiencia tricuspidea severa	2	10
Coartación	1	5
Tiempo de la reoperación		
< 4 años de evolución	10	50
<b>Pacientes sometidos a procedimientos percutáneos (n=15)</b>		
Causas procedimiento percutáneo		
Obstrucción cavas	8	53,3
Obstrucción cavas + CIA	2	13,3
Obstrucción cavas + stent en recoartación	1	6,6
CIA	3	20
Ductus	1	6,6
Tiempo del procedimiento percutáneo		
>20 años de evolución	12	80
<b>Pacientes seguidos <math>\geq 20</math> años (edad adulta) (n=121)</b>		
Total reoperados	8	6,6
Reoperados < 20 años de evolución	6	4,9
Reoperados $\geq 20$ años de evolución (adultos)	2	1,6
Total con procedimientos percutáneos	15	12,3
Realizados <20 años de evolución	3	2,4
Realizados $\geq 20$ años de evolución (adultos)	12	9,9

<b>LESIONES RESIDUALES, REOPERACIÓN Y PROCEDIMIENTO PERCUTÁNEO</b> <b>Datos Cuantitativos</b> <b>Tabla 41</b>			
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>
Edad en años en la reoperación	20	2,45	1,45 – 9,27
Tiempo en años desde el Mustard hasta reoperación	20	1,85	0,82 – 7,55
Edad en años en el procedimiento percutáneo	15	28,90	24,30 – 33,20
Tiempo en años desde Mustard hasta el procedimiento percutáneo	15	28,80	23,80 – 31,50

Los pacientes libres de reoperación fueron: el 88% a los 10-20 años, 87% a los 25 años y 86% a los 30 años. En la curva de supervivencia libre de reoperación (Figura 47), observamos que desciende abruptamente en los años iniciales, estabilizándose posteriormente. De forma lógica, la curva de riesgo instantáneo de reoperación (Figura 48), manifiesta de forma más evidente el mismo hecho.



En el estudio univariante, hemos detectado varios factores determinantes de la reoperación. La TGA compleja, la cirugía previa al Mustard y lógicamente las lesiones residuales y en particular la obstrucción de cavas y venas pulmonares (Tabla 42). De los 159 casos iniciales, 16 (10,1%) tenían cirugía previa al Mustard (Tabla 2). Estas técnicas previas corresponden en su mayoría (9 casos) a realización de fístula sistémico-pulmonar y a “banding” de la arteria pulmonar en 5 pacientes con TGA compleja y 4 con TGA simple que presentaron inicialmente un gradiente de presiones significativo a nivel del tracto de salida del VI subpulmonar que posteriormente desapareció. En 3 casos se realizó aortoplastia por coartación y en 3 oclusión ductal. Finalmente en uno se realizó operación con TS que tuvo que



transformarse en TM a las 24 horas por obstrucción de las cavas. El impacto de estas variables sobre las curvas de supervivencia libre de reoperación, se observa en la Figura 49 (TGA compleja), Figura 50 (la cirugía previa a la operación de Mustard), Figura 51 (la obstrucción de cavas), Figura 52 (obstrucción de venas pulmonares) y Figura 53 (las lesiones residuales en su conjunto).

<b>REOPERACIÓN</b> <b>Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox</b> <b>Tabla 42</b>					
<b>Variable / Factor</b>	<b>N/eventos*</b>	<b>%**</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/5	8,7	0,58	0,21-1,61	0,29
Tipo, TGA compleja	12/4	33,3	3,56	1,18-10,72	0,01
Otras lesiones asociadas	8/2	25	2,01	0,46-8,66	0,33
Rashkind	139/17	12,2	0,78	0,22-2,66	0,69
Blalock Hanlon	15/2	13,3	1,00	0,23-4,31	0,99
Cirugía previa	16/5	31,2	3,06	1,11-8,43	0,02
Operado edad >6 meses	85/11	12,9	1,02	0,42-2,47	0,95
Cirugía con parada circulatoria	75/7	9,3	0,57	0,23-1,44	0,23
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/6	18,1	1,66	0,63-4,33	0,29
Arritmia en el postoperatorio	27/4	14,8	1,64	0,59-4,53	0,32
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/1	20	1,48	0,19-11,06	0,70
Obstrucción cavas	37/11	29,7	4,31	1,78-10,41	0,00
Obstrucción venas pulmonares	8/5	62,5	9,52	3,43-26,45	0,00
CIA residual	19/2	10,5	0,71	0,16-3,07	0,64
EP moderada/severa residual	12/3	25	2,01	0,59-6,87	0,25
Lesión residual	94/20	21,2	48,18	1,22-1902,08	0,00
Hipertensión pulmonar	7/2	28,5	3,41	0,78-14,82	0,08
<i>* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con reoperación **% de pacientes con reoperación respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.</i>					

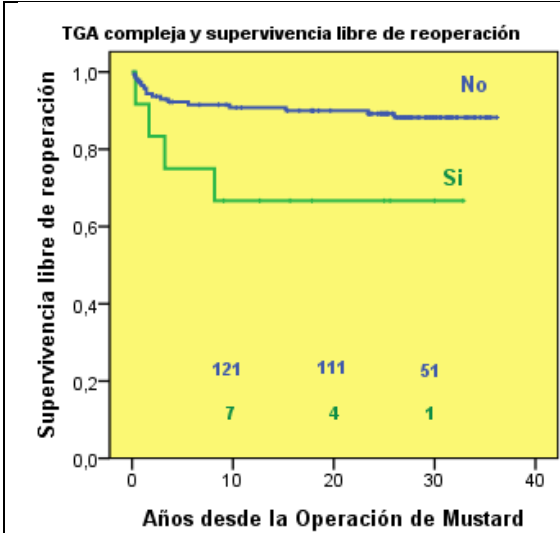


Figura 49. La TGA compleja (en verde) se asocia con una peor curva de supervivencia libre de reoperación.

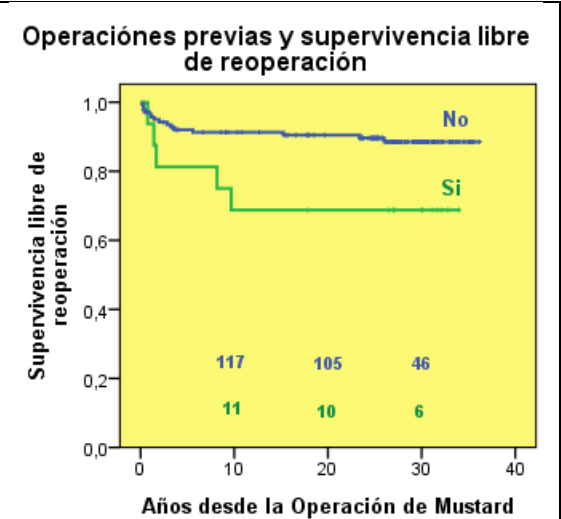


Figura 50. Las cirugías previas se asocian con una peor curva de supervivencia libre de reoperación.

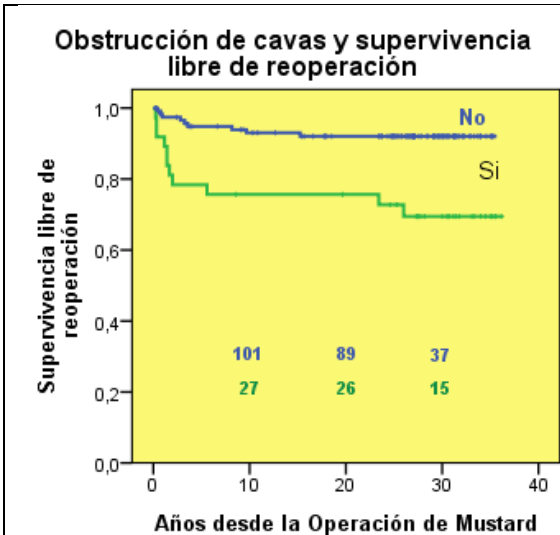


Figura 51. La obstrucción de cavas se asocia lógicamente con una peor curva de supervivencia libre de reoperación.

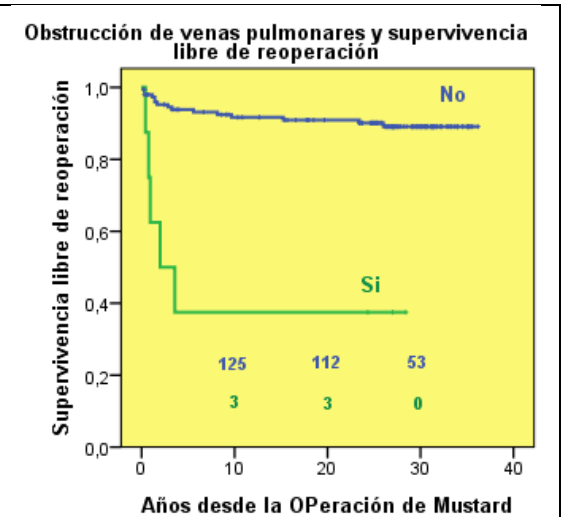
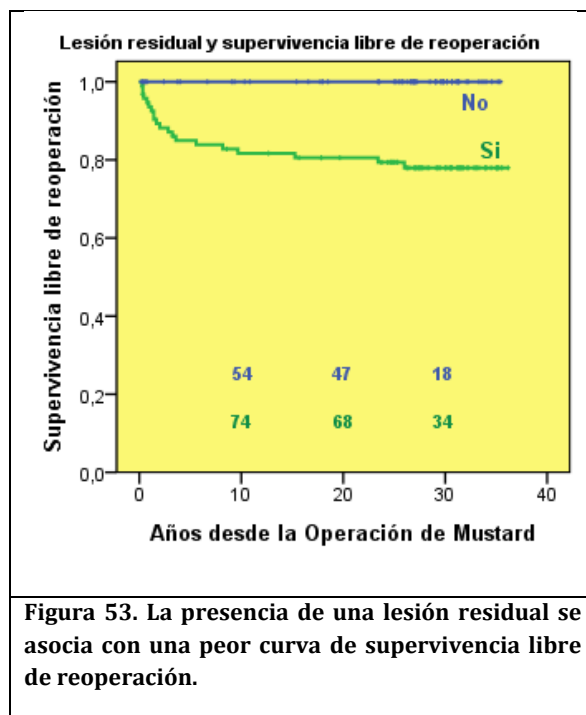


Figura 52. La obstrucción de venas pulmonares se asocia lógicamente con una peor curva de supervivencia libre de reoperación.

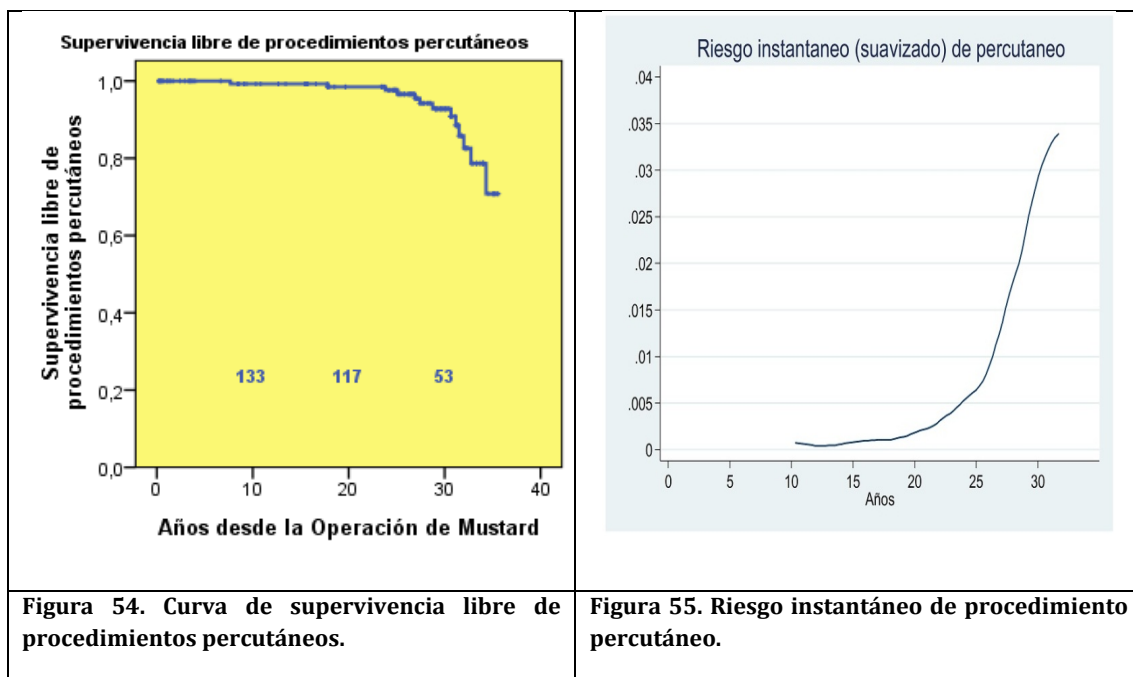


### Procedimientos Percutáneos

En anteriores secciones hemos observado que los procedimientos percutáneos se asocian a la taquiarritmia (Tabla 19) e implante de marcapaso (Tabla 23), posiblemente porque estos procedimientos se llevan a cabo con más frecuencia en los pacientes con taquiarritmias y marcapasos.

De los 159 pacientes, 15 (9%) fueron sometidos a procedimientos percutáneos. Contrariamente a lo que ocurre con la reoperación, la mayoría de los procedimientos percutáneos fueron tardíos en la evolución. Efectivamente 12 de los 15 procedimientos percutáneos se llevaron a cabo  $\geq 20$  años de evolución (Tabla 40) y la edad mediana de dichos procedimientos fue de 28,8 años (Tabla 41).

Los pacientes que sobreviven libres de procedimientos percutáneos fue 99% a los 10 años, 98% a los 20 años, 97% a los 25 años, 92% a los 30 años y 70% a los 35 años. En la curva de supervivencia libre de procedimientos percutáneos (Figura 54), observamos que desciende abruptamente en los años finales. Lógicamente la curva de riesgo instantáneo de los procedimientos percutáneos (Figura 55), manifiesta de forma más evidente el mismo hecho.

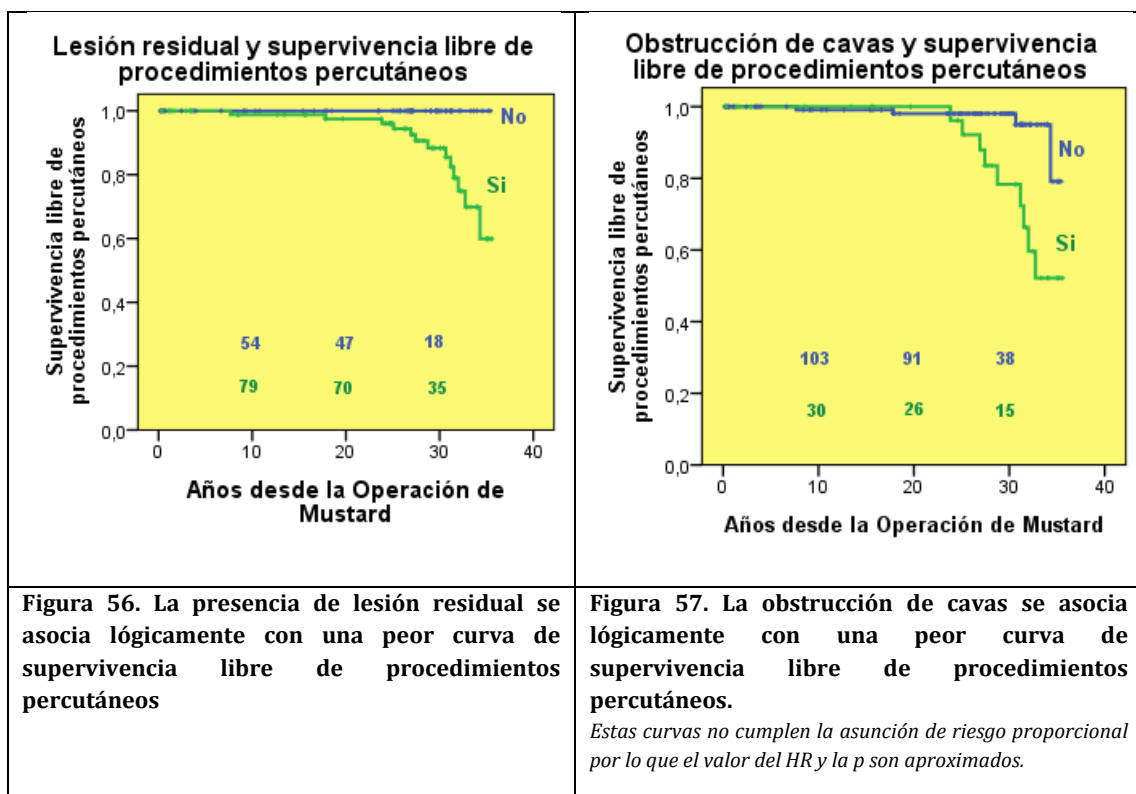


Resulta obvio pensar que las lesiones residuales en su conjunto, y en concreto las obstrucciones de cavas se asocian a los procedimientos percutáneos, pues son causa de ellos. Lesiones residuales y obstrucción de cavas multiplican el riesgo de los procedimientos percutáneos por 5,5 y 41 respectivamente (Tabla 43) y su impacto en la curva libre de procedimientos percutáneos puede observarse respectivamente en las Figuras 56 y 57.

**PROCEDIMIENTOS PERCUTÁNEOS**  
**Análisis univariante. Kaplan Meier / Cox**  
**Tabla 43**

Variable / Factor	N/eventos*	%**	HR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/7	12,2	1,33	0,44-3,97	0,60
Tipo, TGA compleja	12/1	8,3	0,04	0,00-1964..	0,55
Otras lesiones asociadas	8/1	12,5	0,04	0,00-490,05	0,31
Rashkind	139/13	9,3	0,73	0,15-3,38	0,68
Blalock Hanlon	15/3	20	1,27	0,27-5,87	0,75
Cirugía previa	16/2	12,5	0,62	0,08-4,85	0,65
Operado edad >6 meses	85/9	10,5	0,51	0,15-1,67	0,26
Cirugía con parada circulatoria	75/5	6,6	0,51	0,15-1,75	0,28
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/1	3	0,03	0,00-24,93	0,11
Arritmia en el postoperatorio	27/1	3,7	0,49	0,06-3,80	0,48
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/0	0	0,04	0,00-2992..	0,61
Obstrucción cavas	37/11	29,7	5,55	1,69-18,25	0,00
Obstrucción venas pulmonares	8/0	0	0,04	0,00-3160..	0,69
CIA residual	19/6	31,5	2,23	0,71-6,98	0,15
EP moderada/severa residual	12/0	0	0,04	0,00-261,64	0,27
Lesión residual	94/15	15,9	41,07	0,34-4894,39	0,00
Hipertensión pulmonar	7/0	0	0,04	0,00-1229..	0,64

\* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con procedimientos percutáneos \*\*% de pacientes con procedimientos percutáneos respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.



## Lesión Residual

De los 159 pacientes, 94 (59,1%) tuvieron lesiones residuales, la mayoría leves y sin sintomatología. Algunos presentaban varias lesiones residuales (Tabla 40). De las 94 detectadas, 35 (22%) eran significativas y necesitaron algún tipo de actuación terapéutica, reoperación o procedimiento percutáneo.

<b>LESIÓN RESIDUAL</b> <b>Análisis univariante. Test X2/Fisher</b> <b>Tabla 44</b>					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/28	49,1	0,52	0,27-1,01	0,05
Tipo, TGA compleja	12/10	83,3	3,75	0,79-17,72	0,07
Otras lesiones asociadas	8/7	87,5	5,14	0,61-42,90	0,09
Rashkind	139/81	58,2	0,75	0,28-2,00	0,56
Blalock Hanlon	15/8	53,3	0,77	0,26-2,24	0,63
Cirugía previa	16/15	93,7	12,15	1,56-94,48	0,00
Operado edad >6 meses	85/51	60	1,08	0,57-2,03	0,80
Cirugía con parada circulatoria	75/45	60	1,07	0,56-2,01	0,83
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/21	63,6	1,27	0,57-2,80	0,55
Arritmia en el postoperatorio	27/14	51,8	0,70	0,30-1,60	0,39
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/3	60	1,03	0,16-6,39	1,00
Obstrucción cavas	-	-	-	-	-
Obstrucción venas pulmonares	-	-	-	-	-
CIA residual	-	-	-	-	-
EP moderada/severa residual	-	-	-	-	-
Lesión residual	-	-	-	-	-
Hipertensión pulmonar	7/2	28,5	0,26	0,04-1,38	0,12
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con procedimientos percutáneos **% de pacientes con procedimientos percutáneos respecto al n° casos. En letra negra las variables estadísticamente significativas.					

En el estudio univariante de los factores relacionados con las lesiones residuales hemos observado dos factores. El género es un factor protector disminuyendo el riesgo en mujeres de tener lesiones residuales (Tabla 44). Sin embargo, la cirugía previa al Mustard es un factor que multiplica el riesgo de lesión residual por 11 en el modelo multivariante (Tabla 45). De los 16 pacientes estudiados con cirugía previa, 15 presentaron lesión residual.

<b>LESIÓN RESIDUAL.</b> <b>Análisis Multivariante de Cox</b> <b>Tabla 45</b>					
Variable	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
Cirugía previa	16/15	93,7	11,68	1,48-91,70	0,01
* N° de casos con esa variable / n° con lesión residual. **% de casos con lesión residual respecto al n° casos					

## 4.12. TGA Compleja

En repetidas ocasiones hemos descrito a la TGA compleja como factor de riesgo de muerte tardía (Tabla 9) y reoperación (Tabla 42).

En nuestra serie 12 pacientes (7,5%) de los 159, estaban diagnosticados de TGA compleja. Siete tenían CIV grande, 5 EP significativa y 1 CIV + EP. Sus datos descriptivos aparecen expuestos en la Tabla 46.

<b>TGA COMPLEJA E HIPERTENSIÓN PULMONAR. Datos Cualitativos Tabla 46</b>		
<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de TGA (n=159)</b>		
Simple	147	92,5
Compleja	12	7,5
<b>TGA compleja (n=12)</b>		
<b>Anatomía</b>		
TGA CIV (2 con banding previo)	7	58,3
TGA+EP	4	33,3
TGA+CIV+EP	1	8,3
<b>Variables preoperatorias</b>		
BH	3	25
Edad >6 meses en la operación	9	75
<b>Técnica quirúrgica simultánea al Mustard</b>		
Cierre CIV	4	33,3
CIV dejada abierta (2 Mustard Paliativo)	3	25
Valvulotomía pulmonar	2	16,6
Resección subpulmonar	1	8,3
Resección subpulmonar + cierre CIV	1	8,3
No se actúa sobre EP	1	8,3
Cirugía perioperatoria	10	83
Hipertensión pulmonar	3	25
<b>Hipertensión pulmonar (n=159)</b>		
Hipertensión pulmonar	7	4,4
Mustard paliativo	2	1,2
<b>Hipertensión pulmonar (n=7)</b>		
<b>Variable preoperatorias</b>		
TGA compleja	3	42
Operado con edad >6 meses	3	42
<b>Variables postoperatorias</b>		
Fallecen	6	85
Disfunción VD moderada/severa ecocardiografía	3	42
Insuficiencia tricúspide moderada/severa	4	57
NYHA III y IV	3	42
Tratamiento farmacológico	5	71,4

El estudio univariante señala al Rashkind, BH, la cirugía previa, la cirugía peri-operatoria y la HP como factores que se asocian con la TGA compleja (Tabla 47). El BH multiplica el riesgo de que el paciente tenga una TGA compleja por 3 y se debe a la necesidad de posponer la cirugía con TM hasta que el niño fuera algo mayor y asegurarse la oxigenación mediante la realización del BH sobretodo en casos con EP. La cirugía previa es lógico que se asocie a la TGA compleja, al igual que la cirugía peri-operatoria. La HP multiplica el riesgo de tener TGA compleja por 11.

En relación a la TGA simple, con la TGA compleja, la edad mediana en la operación, el tiempo de extracorpórea y el de clampaje aórtico son mayores (Tabla 47).

TGA COMPLEJA. Análisis univariante. Test X2/Fisher o Mann Whitney Tabla 47					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
Variables pre o peri-operatorias					
Género, mujer	57/3	5,2	0,57	0,14-2,21	0,41
Tipo, TGA compleja	-	-	-	-	-
Otras lesiones asociadas	8/1	12,5	1,81	0,20-16,13	0,58
Rashkind	139/7	5,0	0,15	0,04-0,56	0,02
Blalock Hanlon	15/3	20	3,75	0,89 – 15,73	0,05
Cirugía previa	16/5	31,2	8,83	2,40-32,46	0,00
Operado edad >6 meses	85/9	10,5	2,80	0,72-10,76	0,12
Cirugía con parada circulatoria	75/4	5,3	0,53	0,15-1,85	0,31
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/10	30,3	26,95	5,54 – 131,14	0,00
Arritmia en el postoperatorio	27/1	3,7	0,42	0,05-3,42	0,40
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/0	0			1,00
Obstrucción cavas	37/3	8,1	1,10	0,28-4,32	0,88
Obstrucción venas pulmonares	8/0	0			0,40
CIA residual	19/0	0			0,18
EP moderada/severa residual	12/2	16,6	2,74	0,52-14,24	0,21
Lesión residual	94/10	10,6	3,75	0,79-17,72	0,07
Hipertensión pulmonar	7/3	42,8	11,91	2,30 – 61,52	0,00
Variables pre o peri-operatorias					
Variable / Factor			Diferencia de medias	IC95%	p
Edad media en la operación años			2,06	0,26 – 4,40	0,00
Tiempo medio CEC minutos			21,30	6,40 – 36,19	0,00
Tiempo de clampaje aórtico en minutos			13,41	4,07 – 22,75	0,00
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con TGA compleja. *** de pacientes con TGA compleja respecto al n° casos. En nearita estadísticamente significativo p≤0,05					



## 4.13. HP

De los 159 pacientes estudiados, 7 (4,4%) cursaron con HP. No incluimos en este grupo los pacientes con obstrucción de venas pulmonares e HP. Fallecieron 6 de los 7.

Con anterioridad hemos analizado a la HP como factor de riesgo de la muerte tardía (Tabla 9), disfunción del VD moderado/severo diagnosticada con ecocardiografía (Tabla 30), la IT moderada/severa tardía (Tabla 33) y las clases III y IV de la NYHA (Tabla 38).

El estudio univariante señala a la TGA compleja, vista en la anterior sección y al Rashkind como factores que se asocian a la HP (Tabla 48). El Rashkind actúa como factor “protector” debido a que su uso es menos frecuente en pacientes con TGA compleja, que a su vez se asocia con HP.

<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR.</b> <b>Análisis univariante. Test X<sup>2</sup>/Fisher</b> <b>Tabla 48</b>					
Variable / Factor	N/eventos*	%**	OR	IC95%	p
<b>Variables pre o peri-operatorias</b>					
Género, mujer	57/3	5,2	1,36	0,29-6,30	0,70
Tipo, TGA compleja	12/3	25	11,91	2,30-61,52	0,00
Otras lesiones asociadas	8/0	0			0,53
Rashkind	139/4	2,8	0,16	0,03-0,81	0,01
Blalock Hanlon	15/0	0			0,38
Cirugía previa	16/1	6,2	1,52	0,17-13,50	0,70
Operado edad >6 meses	85/3	3,5	0,64	0,13-2,95	0,70
Cirugía con parada circulatoria	75/3	4	0,83	0,18-3,85	1,00
Cirugía cardiaca perioperatoria asociada	33/2	6,0	1,56	0,28-8,43	0,60
Arritmia en el postoperatorio	27/2	7,4	2,03	0,37-11,06	0,40
IT moderada / severa en el postoperatorio	5/1	20	6,16	0,59-63,91	0,20
Obstrucción cavas	37/0	0			0,13
Obstrucción venas +pulmonares	8/0	0			0,53
CIA residual	19/0	0			0,31
EP moderada/severa residual	12/1	8,3	2,13	0,23-19,36	0,49
Lesión residual	94/2	2,1	0,26	0,04-1,38	0,12
Hipertensión pulmonar	-	-	-	-	-
* N° de casos con esa variable / n° de pacientes con Hipertensión pulmonar. **% de pacientes con hipertensión pulmonar respecto al n° casos. <b>En negrita estadísticamente significativo p≤0,05</b>					



## 5. Discusión

En este trabajo, el seguimiento de los 159 pacientes con TGA e intervenidos con TM en el HURC fue de 30 años de mediana, con un máximo de 36. Se han descritos los resultados de la operación de Mustard a corto y medio plazo –hasta 20 años de seguimiento postoperatorio–; sin embargo, no se conoce como se comportan estos pacientes a los 30 años de la intervención. Una pregunta que surge es, si el comportamiento en cuanto a la mortalidad y complicaciones observada en la edad infantil cursa de forma similar a los 30 años. Esto ocurre en los 8 centros con mayor número de pacientes operados con TM y que señalamos al principio de este trabajo (Tabla 1), y que destacamos en “negrita” en la Tabla 49, en los que no se supera los 20 años de seguimiento. En esta tabla aparecen reseñadas las series con más años de seguimiento de la Operación de Mustard: Cuypers JA<sup>135</sup>, serie del HURC, Madrid, Vejlstrup N<sup>170</sup>, Moons P<sup>145</sup>, Lange R<sup>171</sup>, Wilson NJ<sup>53</sup>, Dos L<sup>44</sup>, Görler H<sup>123</sup>, Myridakis DJ<sup>10</sup>, Sarkar D<sup>42</sup>, Hucin B<sup>126</sup>, Gelat M<sup>116</sup> y Helbing WA<sup>36</sup>. Puede observarse que los centros que aportan mayor número de pacientes no coinciden con los mayores seguimientos en el tiempo.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES OPERADOS CON TÉCNICA DE MUSTARD. Series en orden de más a menos años de seguimiento Tabla 49		
Series	Nº Supervivientes Hospitalarios	Años de Seguimiento+
Cuypers JA (Erasmus MC, Rotterdam) <sup>135</sup>	86	34
<b>Serie del HURC, Madrid</b>	<b>159</b>	<b>30</b>
Vejlstrup N (Multicéntrico: Suecia y Dinamarca) <sup>174</sup>	≈168*	26
Moons P (Multicéntrico: Bélgica) <sup>145</sup>	≈104*	22,8
Lange R (German Heart Center Munich) <sup>175</sup>	81*	22,7
Wilson NJ (Green Lane Hospital, New Zealand) <sup>53</sup>	113&	≈20-22
Dos L (Val d'Hebron, Barcelona) <sup>44</sup>	36*	16
Görler H (Hannover Medical School) <sup>123</sup>	≈215*	16
Myridakis DJ (Cornell University) <sup>10</sup>	76	≈15-20
<b>Sarkar D (Sick Children Hospital, Great Ormond St, Londres)<sup>42</sup></b>	<b>226*&amp;</b>	<b>13</b>
<b>Hucin B (University Hospital Motol, Praga)<sup>126</sup></b>	<b>137</b>	<b>≈12-18</b>
<b>Gelat M (Sick Children Hospital, Toronto)<sup>116</sup></b>	<b>482</b>	<b>11,5</b>
Helbing WA (Leiden University, Holanda) <sup>36</sup>	60*	≈11-16
* Serie con mezcla de Mustard y Senning. & Solo en TGA simple ≈ Cálculo aproximado. + Años: Media o mediana. <b>En negrita:</b> Centros entre los 8 primeros con mayor nº de Mustard realizados (Ver Tabla 1)		

Los problemas básicos para conseguir periodos de seguimiento >20 años en las grandes series son varios. Algunos pacientes han cambiado en sus revisiones de centro hospitalario, donde fueron operados o incluso han cambiado de país de residencia; otro factor a tener en cuenta es el largo periodo de tiempo transcurrido que dificulta la localización de estos pacientes. Es, pues, habitual que los centros

con más número de casos, publiquen unos resultados en un tiempo de seguimiento relativamente cercano a la operación. En contraste con estos centros, aquellos que atienden a una población muy concreta y controlada, propia de países pequeños como Bélgica, Dinamarca, Holanda, Suecia y Finlandia, pueden ofrecer seguimientos más largos, pero con la desventaja de un menor número de pacientes, desconociéndose por esta razón la situación del conjunto de estos pacientes a largo plazo.

Nuestra serie goza de una posición ventajosa intermedia entre ambos grupos: ofrece un importante seguimiento tardío (30 años), ocupando el 2º puesto entre los hospitales con más largo seguimiento, junto con una importante casuística (159 pacientes). Esto se ha conseguido gracias a la posible menor dispersión en España (se operan pocos pacientes extranjeros) y al esfuerzo de localización y colaboración de otros profesionales. El hecho de que un importante número de casos (121 pacientes) tengan una edad  $\geq 20$  años en la última revisión, nos permite ofrecer datos de evolución en la edad adulta.

La muerte tardía está presente a lo largo del seguimiento de los operados con TM y siempre debe ser considerada por los médicos responsables del control de estos pacientes. En nuestra serie la mortalidad tardía acumulada a lo largo de 30 años de evolución fue del 22%, un 0,73% anual (Tabla 6). Este porcentaje anual se sitúa en una posición intermedia entre los porcentajes encontrados en otros centros, que oscilan entre 0,58% en el centro Erasmus MC de Rotterdam<sup>135</sup>, 1,01% en el German Heart Center de Munich<sup>171</sup> y 1,39% en el Sick Childrens Hospital de Toronto<sup>116</sup>.

La mayoría de los pacientes operados con TM sobreviven a los 30 años (un 75%). La supervivencia (excluida la mortalidad hospitalaria) en nuestro estudio es del 85% a los 10 años, 79% a los 20 y 25 años y 76% a los 30 y 35 años (Figura 18), similar a la reportada por el German Heart Center de Munich<sup>171</sup> de 83,7% a los 20 años y 75,9% a los 25 años, y por el Sick Childrens Hospital de Toronto<sup>116</sup> de 76% a los 20 años y 74% a los 25 años.

Sin embargo, el riesgo instantáneo de muerte no es constante en el tiempo (Figura 19), detectándose en la curva una forma bimodal, con dos periodos de mayor mortalidad. El primer pico corresponde a los primeros 4 años de evolución que acumulan casi la mitad del total de las muertes tardías y que alcanza el 1,18% del riesgo. Este hecho está reportado también en las dos series con un mayor número de pacientes operados con TM, el Sick Childrens Hospital de Toronto<sup>116,172</sup> y el Sick Children Hospital de Londres<sup>42,118</sup>. En nuestra serie la causa más importante de mortalidad en este periodo inicial fue la reoperación, y de hecho las 8 muertes debido a ella ocurrieron en este periodo inicial. Otras series señalan a las lesiones residuales como la obstrucción venosa<sup>116,118</sup> o alteraciones

hemodinámicas<sup>42</sup>, como la principal causa de mortalidad en este periodo de seguimiento.

Tras un periodo intermedio de bajo riesgo, se aprecia un segundo pico de mayor riesgo entre los 13 y 18 años de evolución que alcanza el 0,8% en nuestra serie, hecho que coincide con otras series<sup>116,118</sup>. En nuestros pacientes, la causa principal de mortalidad en este periodo fue la muerte súbita. Otros autores<sup>118,134</sup> señalan a la disfunción del VD como la causa principal.

El riesgo instantáneo de muerte es mayor durante la edad infantil y de la adolescencia (0-19 años de seguimiento), oscilando entre 0,61 y 1,18%. En la edad adulta ( $\geq 20$  años de seguimiento) el riesgo es menor, y oscila entre 0,27 y 0,6%, incluso aunque haya transcurrido en ellos más tiempo desde la operación de Mustard. Está por ver si esta tendencia se mantiene, o por el contrario estamos en la actualidad en el “valle” de una posible curva de riesgo instantáneo de mortalidad trimodal en que se aproxima un nuevo pico de incremento de mortalidad.

Las causas de muerte tardía más frecuentes en cualquier periodo de la evolución fueron la muerte súbita<sup>44,116</sup> y la disfunción del VD sistémico<sup>116</sup>. En nuestra casuística, sin embargo, la reoperación (de las lesiones residuales) ocupa la segunda causa más importante de mortalidad desplazando al tercer puesto a la disfunción del VD, multiplicando el riesgo de muerte por 7,2 en el modelo univariante. La mortalidad por reoperación por lesiones residuales está presente también en las grandes series de pacientes operados con TM y en concreto en aquellos que cursan con obstrucción venosa y/o IT <sup>10,39,42,44,53,116,118,131</sup>. En otras series la reoperación por obstrucción venosa o cirugía de las válvulas AV, es un factor de riesgo alcanzando casi significancia estadística<sup>44</sup> u ocasionando la muerte de algún paciente<sup>10,39,42,53,118,131,172</sup>. Gellat reporta el fallecimiento de 6 (11%) de los 54 pacientes reoperados en su serie<sup>116</sup>. En un estudio multicéntrico Wells<sup>35</sup>, aporta una mortalidad del 36% en pacientes operados con TM y TS y en un grupo similar de pacientes operados con TM y TS, Lange<sup>171</sup> obtiene un 4% de mortalidad en la cirugía de la reoperación.

Es de destacar que los procedimientos percutáneos, de aparición más reciente en el tiempo, pueden solventar o mitigar las lesiones residuales sin recurrir a la reoperación, reduciendo la mortalidad de forma considerable. De los 15 procedimientos percutáneos realizados en nuestra serie, solo un fallecido, de muerte súbita 15 años más tarde. Probablemente de haberse empleado estos procedimientos en los primeros años de evolución, se habría reducida la mortalidad sustancialmente.

El estudio estadístico multivariante de nuestra serie detecta cuatro predictores de muerte tardía. Estos fueron la TGA compleja, la obstrucción de

venas pulmonares, la HP y la disfunción del VD moderada/severa valorada por ecocardiograma (Tabla 9).

LA TGA compleja representa un factor de riesgo de muerte tardía reconocido universalmente<sup>35,36,39,116,171</sup>; y en nuestra casuística multiplica el riesgo por 3,2. Existen varios mecanismos que pueden justificar este hecho. Uno de ellos es la HP secundaria al hiperaflujo, especialmente en aquellos casos que se han operado con TM en una edad tardía. Tres de los 12 TGA complejas tenían HP y fueron operados a los 0,5, 8 y 12 años de edad. Los tres fallecieron. Otro de los mecanismos es el bloqueo AV derivado de cierre de la CIV (1 de los 12 casos), la disfunción moderada/severa del VD por sobrecarga de volumen o presión (2 de los 12 casos) y la insuficiencia tricúspide funcional o iatrogénica que puede asociarse al cierre de la CIV (3 de los 12 casos). En nuestra casuística la supervivencia a los 10 años es de 93% en la TGA simple y solo 48% en la TGA compleja. La mayor supervivencia en los casos con TGA simple se mantiene también durante la edad adulta en nuestra serie. En otras series<sup>135</sup>, con un número menor de pacientes en seguimiento, observan que la TGA compleja deja de ser un factor de riesgo de mortalidad en los adultos.

La lesión residual de obstrucción de las venas pulmonares junto con la obstrucción de la cava inferior se considera una complicación grave, de mal pronóstico<sup>50</sup> y de difícil solución. En centros con gran experiencia, la mortalidad supera el 20%. En nuestra serie la obstrucción de venas pulmonares se asocia de forma clara con la mortalidad tardía multiplicando el riesgo de muerte por 6,4. Aunque la obstrucción de venas pulmonares es poco frecuente, en la mayoría de las series hay algún caso que fallece por esta causa sin intervención<sup>53</sup> o debido a la reoperación<sup>42,116,172</sup>. La obstrucción de las venas pulmonares se comporta como una estenosis mitral muy severa que cursa inicialmente con disnea, edema agudo de pulmón, atelectasias pulmonares, bronquiectasias y posteriormente con HP. La reparación quirúrgica o percutánea suele ser compleja, mejorando temporalmente para posteriormente empeorar y evolucionar hacia la HP.

La HP, en ausencia de obstrucción de venas pulmonares, representa un importante factor predictor de muerte tardía en nuestra casuística, multiplicando el riesgo por 3. Wilson<sup>53</sup> en 113 pacientes estudiados con TGA simple operados con TM, encuentra 8 con resistencias pulmonares vasculares >8 unidades Wood en el cateterismo, falleciendo 4 de ellos. En pacientes adultos Puley<sup>161</sup> identifica a la HP como un potente factor de riesgo de muerte en 86 pacientes operados con TM en Toronto. En su cohorte, la HP multiplica por 12,2 el riesgo. Yac<sup>173</sup> en 378 adultos con cardiopatía congénita y arritmias entre los que se encuentran 46 casos operados con TM o TS, señala a la HP como un importante factor de riesgo de muerte que lo multiplica por 2,9 en un modelo multivariante.

La disfunción del VD sistémico en los pacientes operados con TM es progresiva como podremos comprobar más adelante, pero todavía y hasta los 35 años de evolución no es causa frecuente de mortalidad en nuestra estadística. A pesar de ello, es claramente un factor de riesgo independiente (modelo multivariante) de mortalidad tardía. La disfunción ventricular multiplica el riesgo de muerte tardía por 25 en el estudio univariante. Gewillig<sup>118</sup> señala a la disfunción del VD sistémico como un factor predictivo de muerte multiplicando el riesgo por 2,6.

La disfunción del VD sistémico como causa de mortalidad tardía, es una constante preocupación en los pacientes adultos. En 86 adultos operados con TM en el Sick Childrens Hospital de Toronto<sup>161</sup>, fallecen 8 (9,3%) de forma constante a lo largo de 8 años de evolución, siendo la principal causa, la disfunción del VD sistémico que multiplica el riesgo por 4,8. En un estudio con pacientes adultos con cardiopatías congénitas y arritmias auriculares seguidos en el Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults que incluye a 46 con TGA operados con TM o TS, encuentran que la mortalidad anual para estos pacientes es de 0,5% si no tienen HP o clase funcional  $\geq$ III de la NYHA, 1,9% si tiene uno de estos factores, y 6,5% si tiene ambos, siendo la causa principal de muerte la disfunción progresiva del VD sistémico<sup>173</sup>. En pacientes operados con TS, la disfunción del VD sistémico es también la primera causa de muerte tardía en adultos<sup>174</sup>. El grupo de Erasmus MC de Rotterdam<sup>134</sup> con el seguimiento más largo en pacientes operados con TM, comparan los datos de 86 pacientes estudiados en una primera revisión a los 10 años de la operación de Mustard y en una segunda a los 25 años (edad adulta), observando que la causa principal de mortalidad en la primera fue la muerte súbita mientras que en la segunda apareció la disfunción del VD sistémico<sup>134</sup>. Sin embargo y de acuerdo con los comentarios de Derrick<sup>175</sup>, existen dudas de que la disfunción del VD sea causa principal de muerte en la serie de Rotterdam, ya que solo hubo dos muertes y un trasplante cardiaco en este segundo periodo. Además, en el tercer periodo de esta misma serie (pacientes adultos con  $>30$  años de seguimiento), publicada por Cuypers<sup>135</sup>, observan progresión de la disfunción del VD, pero con solo 1 fallecido por esta causa, señalando a la arritmia como principal causa de muerte en esta última década por encima de la disfunción del VD sistémico.

Aunque el conjunto de todos estos datos sugieren que la muerte por disfunción del VD sistémico podría desplazar a la muerte súbita como causa principal de muerte en los adultos, no resulta así en nuestra serie, en la que, si bien se está incrementando de forma importante el número de pacientes con disfunción del VD (ver más adelante), sin embargo, no se incrementa el número de muertes, que es incluso bajo. Solo dos (1,6%) de 121 pacientes con seguimiento  $\geq 20$  años fallecieron, ninguno por disfunción del VD como causa principal, uno de muerte súbita, y otro de neumonía.

Los resultados sobre la posible relación de las arritmias con la muerte tardía son contradictorios. Deanfied<sup>39</sup>, del grupo londinense del Sick Children Hospital asegura que la arritmia no es factor de riesgo de mortalidad y que él no es capaz de predecir la muerte a través de los estudios de ECG y Holter. Pocos años después, Gewillig<sup>118</sup> del mismo grupo londinense, constata en un modelo multivariante en pacientes con TGA simple operados con TM, que el flutter auricular es un predictor de muerte tardía y lo vuelve a confirmar otro colega suyo del mismo grupo<sup>42</sup>, en los operados con TS, en los que multiplicaría por 10 el riesgo de muerte tardía. Helbing<sup>36</sup> en la Universidad de Leiden señala a las taquiarritmias supraventriculares como factor de muerte tardía en pacientes operados con TM y TS. Las taquiarritmias también han sido señaladas como factores de riesgo en el modelo multivariante en la serie de pacientes operados con TM y TS en el Hospital Val d'Hebron<sup>44</sup>. Sin embargo, Gellat<sup>116</sup> no encuentra relación entre las arritmias tardías (incluidas las taquiarritmias como el flutter) con la muerte tardía; solo observa la asociación de arritmias en el inmediato postoperatorio con la muerte. Wells<sup>35</sup> en su estudio multicéntrico de pacientes operados con TM y TS no señala a la arritmia como factor de mortalidad. Los mismos resultados han sido señalados por Cuypers<sup>135</sup> en su trabajo de 35 años de seguimiento, reconociendo que ningún parámetro derivado del ECG puede predecir la muerte tardía. Los estudios realizados por Lange<sup>171</sup> en Munich, por Vejlstrup<sup>170</sup> en Suecia y Dinamarca y por Roubertie<sup>176</sup> en pacientes operados con TS confirma de nuevo este hecho, la no existencia de relación entre arritmia y mortalidad. Sólo Vejlstrup<sup>170</sup> señala al implante de marcapaso como factor de riesgo de muerte en el modelo multivariante, multiplicando el riesgo por 1,9.

En nuestra experiencia hemos observado que la arritmia, la taquiarritmia y el implante de marcapaso no son factores de riesgo de muerte ni siquiera en el modelo univariante.

Otros factores relacionados con la muerte tardía son la situación clínica de la clase funcional según la NYHA. La totalidad de los 4 pacientes que se encontraban en clase funcional III-IV fallecieron. De estos cuatro pacientes, tres presentaban disfunción VD grado moderado/severo y 3 HP. Dos<sup>44</sup> identifica a las clases avanzadas de la NYHA con pacientes operados con TM y TS, como importante factor de riesgo en un estudio multivariante. Multiplica el riesgo de muerte por 6,1. En adultos, Yac<sup>173</sup> en un estudio con 378 pacientes con cardiopatía congénita y arritmias entre los que se encuentran 46 casos operados con TM o TS, señala también a la NYHA clase funcional III-IV como factor de muerte que multiplica el riesgo por 3,6.

Los resultados actuales de la operación de corrección anatómica con TJ proporcionan una supervivencia de alrededor del 95% a los 20 años<sup>82-86</sup>, sin duda



una mejor supervivencia que los pacientes operados con TM, que alcanza un 79% a los 20 años de evolución. Sin embargo la supervivencia de los operados con TM es superior en relación a los casos con TGACC sometidos a reparación fisiológica de las lesiones asociadas (sobreviven solo 61-67% a los 10-20 años<sup>105-107</sup>) o similar a los casos de TGACC si son sometidos a reparaciones anatómicas o doble “switch” (supervivencia 75-83% a los 20 años<sup>111</sup>). Dobson<sup>177</sup> en un estudio de 129 pacientes con VD sistémico, que incluye pacientes con TGA operados con TM o TS y pacientes con TGACC, observa que sobreviven el 90% los pacientes con TGA y el 84% los pacientes con TGACC.

Por su naturaleza súbita, inesperada e inexplicable, causando un gran impacto en pacientes y médicos y por su frecuencia, la Muerte Súbita (MS) ha sido siempre objeto de intensa investigación. El objetivo de estos estudios es descubrir signos o factores predictores que permitan su prevención.

La MS es la principal causa de muerte tardía en los pacientes operados con TM<sup>116,118</sup>. Gelatt<sup>116</sup> en Toronto con 482 Mustard seguidos 11,5 años, encuentra 31 MS (40,2%) de un total de 77 muertes tardías. Gewillig<sup>118</sup> en Londres encuentra 37 MS (74%) de los 50 fallecidos tardíos, en una serie de 226 pacientes con TGA simple operados con TM y seguidos 11,7 años. También en nuestra serie, la MS es la causa más frecuente de muerte tardía (40% de las 35 muertes tardías) (Tabla 10). La incidencia de la MS oscila según las series entre el 2 y el 16%. La incidencia en nuestra casuística ocupa un lugar intermedio de 8,8% (14 muertes súbitas en 159 pacientes). Helbing<sup>36</sup> en Leiden encuentra 2 MS (3,3%) en 60 pacientes operados con TM o TS. Deanfield<sup>39</sup> encuentra 2 con MS (4,3%) en 46 pacientes operados con TM. Sarkar<sup>42</sup> encuentra 37 MS (16,3%) (10 con mala situación hemodinámica) en 226 pacientes supervivientes hospitalarios con TGA simple operados con TM. Wilson<sup>53</sup> en Nueva Zelanda encuentra 7 MS, con una incidencia del 7%, en su serie de 113 supervivientes de la operación de Mustard. Gelatt<sup>116</sup> tiene un 6,4% de MS y Gewillig<sup>118</sup> un 16,3%. Janousek<sup>125</sup> en Praga encuentra 15 MS (4,2%) en 359 pacientes operados mayoritariamente con TM. Flinn<sup>141</sup> en un estudio multicéntrico realizado por el grupo de electrofisiología pediátrica encuentra 9 MS (2,4%) en 372 supervivientes operados con TM y seguidos 4 años. Puley<sup>161</sup> en Toronto encuentra 2 pacientes con MS (2,3%) en ausencia de lesión hemodinámica alguna, en 86 pacientes adultos operados con TM. Birnie<sup>178</sup> detecta 3 MS (3,1%) y 4 con taquicardia supraventricular como principales mecanismos de muerte, en 95 supervivientes operados mayoritariamente con TM. Silka<sup>179</sup> encuentra en Oregón entre 41 pacientes con varias patologías y MS, a 7 con TGA, de un total de 172 TGAs dando una incidencia de 4,9 por 1000 pacientes-años. .

La MS en principio puede surgir en todas las edades, tanto en la edad infantil, adolescencia y en la edad adulta y su ocurrencia es continua en el tiempo, pero, de forma similar como ocurre con la muerte tardía, el riesgo de MS no es

homogéneo en todos los periodos de evolución. En nuestra serie es mayor en la edad pediátrica y adolescente, en que el riesgo de MS oscila entre 0,3% y 0,48%. Otros trabajos apoyan este hecho. En un estudio de 3.859 pacientes supervivientes operatorios y edad <19 años, con diversas patologías congénitas entre ellas la TGA, Silka<sup>179</sup> observa que la incidencia de MS es más alta.

En la edad adulta el riesgo de MS es menor en nuestra cohorte y oscila entre 0,08 y 0,3%. De hecho solo han fallecido de MS 1 (0,8%) de los 121 pacientes adultos. Tal como ocurría con la muerte tardía en general, en el presente trabajo se observa, que en el periodo adulto la MS es menos frecuente y mejora el pronóstico vital. En la actualidad, se desconoce si esta mejoría es permanente o solo temporal, pudiendo ocurrir que se produzca un repunte de MS en los próximos años.

Se desconoce con exactitud la causa de la MS, y de hecho puede ocurrir en casos sin complicación alguna, sin lesiones residuales, ni arritmias previas ni disfunción del VD sistémico, estando clínicamente asintomáticos y llevando una vida normal. De hecho 6 de nuestros 14 fallecidos con MS no presentaban lesión residual alguna, ni arritmia conocida y la función del VD sistémico era normal (Tabla 11). Por otra parte, en varios trabajos revisados, no se logra detectar factores independientes de riesgo de la MS. Deanfield<sup>39</sup> en 46 pacientes operados con TM, no encuentra factores de riesgo de la MS, permaneciendo los fallecidos en ritmo sinusal. Así, Wilson<sup>53</sup> en Nueva Zelanda en su serie de 113 supervivientes a la operación de Mustard, no encontró variables que se asociaran de forma significativa con la muerte súbita. Gelatt<sup>116</sup> en Toronto no pudo encontrar relación alguna entre el flutter auricular tardío y la MS.

Dada la naturaleza súbita de la muerte, algunos autores piensan que el mecanismo fundamental de la MS debe ser la arritmia tardía. Las arritmias lentas o la disfunción sinusal no son factor de riesgo de MS<sup>39,148,180</sup>. Deanfield<sup>39</sup> observa que la MS no tiene relación con ritmos lentos y que el marcapaso no protege de la muerte súbita; sin embargo, si pueden serlo las taquiarritmias. Flinn<sup>141</sup> y su grupo de electrofisiología pediátrica, en una larga serie de 372 supervivientes operados con TM y seguidos 4 años, encuentra por primera vez, relación entre la taquiarritmia auricular y la MS, aunque se trata de una relación débil. Kammeraad JAE<sup>148</sup> en un estudio multicéntrico señala la presencia de síntomas de arritmia (palpitaciones y síncope) e historia documentada de fibrilación o flutter auricular como factores de riesgo de MS. En Helsinki, Sun<sup>139</sup> en un estudio en Finlandia y Suecia en 312 pacientes operados con TM o TS, encuentra 22 con MS y como factor de riesgo señala a la pérdida de ritmo sinusal y a la dispersión del QT del ECG. Sarkar<sup>42</sup> en su serie de pacientes con TGA simple operados con TM o TS, encuentra que la fibrilación auricular es un potente factor de riesgo de MS también en los pacientes operados con TS, multiplicando el riesgo por 21.

En nuestra serie, como en otras, no hemos encontrado relación entre la arritmia y la MS. Una de las posibles explicaciones es que en nuestra serie, antes de los primeros 10 años, fallecieron la mitad de los 14 pacientes con MS. Diez años es el tiempo más frecuente, en nuestra experiencia, para la aparición de las arritmias. El tiempo en años desde la operación de Mustard hasta la aparición de la arritmia por primera vez fue de 10,9 (6,30 – 16,50) años.

En nuestra serie las alteraciones hemodinámicas secundarias a la disfunción del VD o a la presencia de lesiones residuales, y no a arritmia, parecen asociarse a la MS. Las lesiones residuales como la obstrucción venosa, la CIA, la EP e IT alteran la hemodinamia y son motivo de reoperación, siendo este un factor determinante de MS, en el modelo univariante, multiplicando el riesgo por 6,1. No hemos encontrado en la literatura referencia sobre la relación reoperación y MS.

La disfunción del VD sistémico es también un factor determinante de MS en el modelo multivariante, multiplicando el riesgo por 16 (Tabla 13). Otros autores consideran que la disfunción del VD, asociado o no a las arritmias, puede jugar un papel esencial en la MS, especialmente en adultos. En un estudio de Schwerzmann<sup>117</sup> con 149 adultos operados con TM en Toronto encuentra disfunción del VD sistémico moderada/severa en 61% de los pacientes, señalando a la disfunción del VD como factor de riesgo de MS. Gatzoulis en estudios de adultos<sup>181</sup> encuentra como factor de riesgo al flutter y fibrilación auricular posiblemente secundarios a la disfunción del VD sistémico. Kammeraad<sup>148</sup> detecta en los pacientes fallecidos de MS, importantes anomalías hemodinámicas. Considera que la insuficiencia cardiaca debida a la disfunción del VD sistémico podría asociarse incluso a la arritmia, siendo difícil establecer cuál es la causa y cual efecto. Janousek<sup>125</sup> en Praga en 359 pacientes operados mayoritariamente con TM, 15 (4,2%) fallecieron de MS, encontrando dos factores de riesgo: la disfunción del VD o IT y la taquicardia supraventricular descontrolada.

En un trabajo de Kammeraad<sup>148</sup>, 81% de las muertes súbitas ocurrieron durante el ejercicio y solo 12% durante el sueño. Este autor especula que un VD sistémico es subóptimo para soportar las presiones sistémicas y las aurículas cuentan con escasa capacitancia, que ocasionarían alteraciones en el llenado ventricular, y de esta forma podrían impedir el necesario aumento del gasto durante el ejercicio y causar la MS. Las lesiones hemodinámicas residuales empeorarían esta situación. Cinco de los 7 pacientes con MS en el trabajo de Silka<sup>179</sup> fallecen durante el ejercicio. También nuestra serie apoya este hecho ya que 6 de los 14 pacientes con MS ocurrieron durante el ejercicio (Tabla 11).

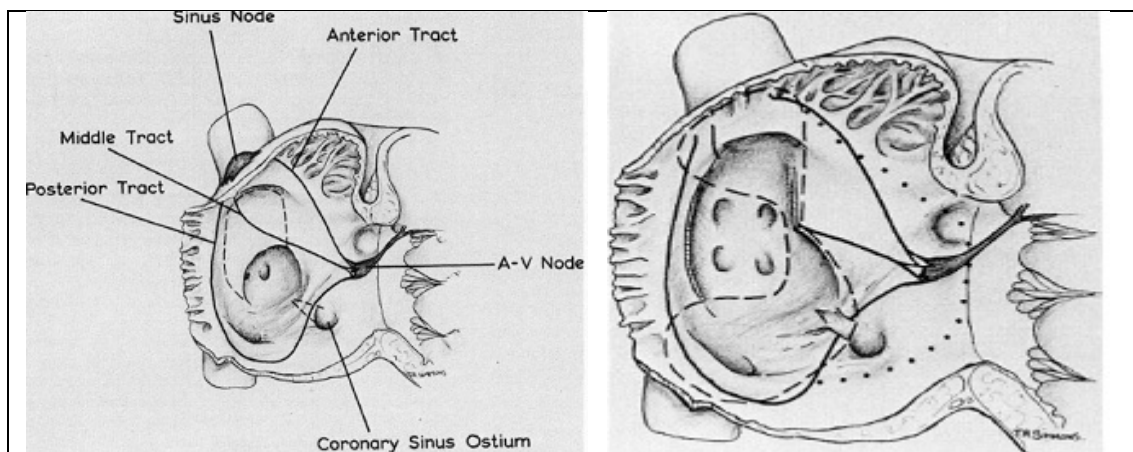
Es difícil encontrar eventos o signos predictores de la MS sobre los que se pueda actuar con eficacia. Dado que un buen número de casos de MS ocurre durante el ejercicio, es prudente recomendar junto con Kammeraad<sup>148</sup> cierta

restricción del mismo especialmente en pacientes de riesgo. Como la mayor sospecha de causa de MS recae en la arritmia, algunos piensan que es fundamental el tratamiento agresivo de la misma. Gelatt<sup>116</sup> en Toronto considera que el tratamiento con digoxina en el momento de aparición de la fibrilación auricular puede disminuir el riesgo de sufrir síncope, por lo que cree recomendable el uso profiláctico de digoxina en los pacientes operados con TM. Deanfield<sup>39</sup> en 46 pacientes operados con TM, considera que el implante de marcapaso no protege a los pacientes de la MS. Otros autores<sup>148</sup>, consideran que ni la digoxina ni el implante de marcapaso disminuyen el riesgo de MS, y que está por ver si la ablación percutánea en el tratamiento de las arritmias puede proporcionar protección contra la MS. Khairy<sup>147</sup> observa que el tratamiento con beta bloqueantes es beneficioso.

Otra iniciativa propuesta por Scagliotti<sup>182</sup> fue la de tratar de inducir taquicardia ventricular en pacientes de alto riesgo, en estudios electrofisiológicos. La taquicardia ventricular actuaría como marcador de MS y si el test resultara positivo aconsejaría el implante de marcapaso o DAI. Khairy<sup>147</sup>, sin embargo considera que la inducción de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico no ayuda a prevenir la MS. Dentro de la terapia agresiva contra la arritmia, Khairy<sup>147</sup> implanta en Montreal desfibriladores y lo lleva a cabo en 23 pacientes adultos como indicación primaria (en pacientes con arritmias en ausencia de síncope o PCR), y en 14 como indicación secundaria, observando un alto porcentaje de choques apropiados en la indicación secundaria pero no en la primaria. En 3 de los 44 pacientes con taquiarritmia hemos implantado un DAI y en otros 3, marcapaso antitaquicardia. Cuatro han sido sometidos a ablación del foco o circuito arrítmico.

Por estas razones previas, las medidas preventivas que se podrían considerar en pacientes con taquiarritmias y/o disfunción moderada/severa del VD para prevenir la MS, son: la restricción del ejercicio, la administración de digoxina y/o beta bloqueante y en casos de síncope, el implante de un DAI.

En las operaciones con TM o con TS, todo el sistema de conducción eléctrico puede ser lesionado de forma que son pocos los pacientes que mantienen el ritmo sinusal después de muchos años de evolución. Las múltiples suturas e incisiones auriculares pueden dañar el nodo sinusal y/o su arteria<sup>153,183</sup>, el nodo auriculoventricular<sup>50,153</sup> y la conducción auricular entre ambos nodos<sup>50,153,184</sup>. En la Figura 58, Clarkson<sup>50</sup> muestra la obligada lesión de los fascículos internodales auriculares en la técnica de Mustard.



**Figura 58. Posición de los tres fascículos auriculares de conducción entre los dos nodos.** Las líneas interrumpidas señalan los sitios de resección y suturas y la lesión obligada de los fascículos auriculares.

*Extraído de Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, Neutze JM and Lowe JB. Results over a ten year period of palliation followed by corrective surgery for complete transposition of the great arteries. Circulation 1972; 45: 1251-1258*

En las TGA con CIV también puede dañarse el haz de Hiss y sus principales ramas. Finalmente la disfunción del VD sistémico puede dar origen a las arritmias ventriculares. El daño de los nodos y de la conducción auricular, provoca la enfermedad del seno con bradi/taquiarritmias y el enlentecimiento del impulso y de la conducción<sup>184</sup> que a su vez favorece la aparición de arritmias de reentrada (flutter, fibrilación y taquicardias). Las propias suturas pueden ocasionar también ritmos ectópicos. Por otro lado, la incapacidad del incremento cronotrópico en el ejercicio es habitual en los pacientes operados con técnica de Mustard, facilitando la insuficiencia del VD sistémico<sup>185</sup>. En estudios de necropsia en pacientes operados de Mustard se han encontrado lesiones importantes en el nodo sinusal, en su arteria y en el tejido perinodal ocasionado por las suturas e incisiones de la técnica de Mustard<sup>186</sup>. Estas lesiones y sus efectos arritmogénicos se cronifican y progresan con el tiempo. Vetter<sup>187</sup> en Philadelphia, mediante estudios electrofisiológicos en 64 pacientes operados con TM, observa que la conducción intraauricular entre el nodo sinusal y nodal se enlentece, existe un aumento del periodo refractario y son fácilmente inducibles las taquicardia de reentrada intraauricular y el flutter auricular.

Es bien conocido, que la arritmia es una complicación muy frecuente en la técnica de Mustard, y que apenas haya disminuido con las múltiples modificaciones quirúrgicas de la canulación, incisión y sutura auricular<sup>15,32,53,55,127,128,188</sup>. Su aparición es constante en el tiempo, de forma que a mayor tiempo de evolución y a mayor edad, mayor es el número de pacientes que pierden el ritmo sinusal. Este hecho ha sido confirmado por muchos autores. El porcentaje de pacientes que mantiene el ritmo sinusal varía según la experiencia de los diferentes centros y según el tiempo de evolución. Un 57% a los 8 años<sup>141</sup>, 28% a los 5 años<sup>146</sup>, 30% a los 8,5 años<sup>125</sup>, 40% a los 20 años en la serie de Toronto<sup>116</sup>, 47% a los 20 años en la serie del Hospital londinense Great Ormond

St<sup>39,118</sup>, 52% a los 15-20 años<sup>10</sup>, 46% a los 20 años<sup>44</sup> y 40% a los 20 años<sup>53</sup>. En algunas series el porcentaje es mayor, como ocurre en la serie de Munich<sup>171</sup>, en la serie multicéntrica belga<sup>145</sup> o en la serie de Rotterdam<sup>135</sup>. En estas tres series el porcentaje se eleva al 78%, 70% y 66% respectivamente a los 20 años de evolución en las dos primeras y a los 36 años en la última. En la serie de Rotterdam preocupa, sin embargo observar, que 16% presentan taquicardias ventriculares no sostenidas, el doble que 10 años atrás<sup>134</sup>, se observa también que la duración del QRS es progresiva en el tiempo, alcanzando a los 34 años de evolución una media de 170 ms, presentando un tercio de los pacientes una duración >120 ms.

En nuestro grupo de pacientes, solo 36 pacientes (35%) de los 159 iniciales, mantienen todavía el ritmo sinusal a los 30 años de evolución. El tipo de arritmia más frecuente en nuestros casos, es la disfunción sinusal que afecta a casi la mitad de los 103 pacientes y las taquiarritmias que alcanzan al 42% (Tabla 14). Sin embargo el 80% de nuestros pacientes con arritmia no ha necesitado tratamiento alguno ni instrumental ni farmacológico.

El riesgo de aparición de arritmia no es uniforme a lo largo del tiempo, siendo menor en los últimos años, es decir en la edad adulta. Así lo confirma Gewillig<sup>118</sup> que observa ausencia de arritmia en 33 pacientes que superan los 24 años de seguimiento, o Helbing<sup>36</sup> en Leiden, que comunica que la aparición de arritmia cursó de forma elevada en los primeros 5 años de evolución y más lentamente en años posteriores. Nuestra serie, confirma este hecho de acuerdo a la curva de riesgo instantáneo de arritmia (Figura 26). En la edad pediátrica y del adolescente, el riesgo de arritmia asciende de forma marcada y oscila entre 3,2% y 6,2%, mientras que en la edad adulta el riesgo instantáneo desciende también de forma pronunciada y oscila entre 6,2% a los 20 años y 2,6% a los 30 años de evolución. De los 121 pacientes que alcanzaron los 20 años o más de evolución, solo 10 (8,2%) sufrieron la aparición de arritmia por primera vez. Moons<sup>145</sup> observa también que el tipo de TGA incide sobre la aparición de arritmia en el tiempo, siendo más precoz en la TGA compleja y más tardía en la TGA simple, aunque ésta experimenta un incremento significativo después de los 15 años de evolución.

En nuestro estudio, no hemos encontrado relación entre la arritmia y la mortalidad. Podría influir en esta ausencia de relación, el hecho de que el tiempo mediano entre la muerte y la operación de Mustard es más corta (6,7 años) que entre la aparición de la arritmia y la operación de Mustard (10,9 años). Da la impresión que en nuestra serie, la muerte tardía no deja tiempo suficiente para que la arritmia se desarrolle plenamente.

Sin embargo, hemos encontrado relación con otros factores. En el modelo univariante, señalamos como factor de riesgo de arritmia tardía a la presencia de

arritmia o IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato y a la presencia de lesiones residuales de cualquier tipo y en especial la obstrucción de venas pulmonares. El modelo multivariante, señala solo a la arritmia en el inmediato postoperatorio y a la lesión residual de obstrucción de venas pulmonares como potentes factores de riesgo de arritmia tardía.

La presencia de arritmia en el inmediato postoperatorio es un potente factor determinante de arritmia tardía. En nuestra serie, constituye un factor independiente, y multiplicando el riesgo por 1,9. También el grupo de Toronto<sup>116</sup> señala a la arritmia postoperatoria y la bradicardia durante el periodo operatorio como factores determinantes de la arritmia tardía que multiplica el riesgo de la misma por 7,8 y 1,3 respectivamente.

En nuestra serie, la IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato también es un factor de riesgo en el modelo univariante, multiplicando el riesgo por 2,9.

Las lesiones residuales con la consiguiente alteración hemodinámica son un factor de riesgo de arritmias (en el modelo univariante), multiplicándolo por 1,5. Especialmente la lesión residual que consiste en la obstrucción de venas pulmonares (modelo multivariante) es un potente factor determinante de arritmias tardías, y multiplican el riesgo por 5,1. Sin embargo no encontramos en nuestra serie relación alguna entre la disfunción del VD sistémico (la otra causa de alteración hemodinámica) y la arritmia, aunque el 75% y 91% de los pacientes con disfunción moderada/severa diagnosticada por ecocardiografía o RM/MN respectivamente presentaron algún tipo de arritmia.

Otros factores de riesgo descritos en la literatura y no confirmados en nuestra serie, son la TGA compleja<sup>145</sup>, el BH previo al Mustard<sup>44</sup> y el periodo de operación más antiguo en las series<sup>36,172</sup>. Moreno en La Paz<sup>146</sup> tampoco señala a la TGA compleja como factor de riesgo de arritmia tardía en su serie de pacientes operados con TM y TS.

Comparativamente, los pacientes con TGA operados con corrección anatómica con TJ, apenas presentan arritmias en la evolución salvo las derivadas del cierre de la CIV en las TGA complejas que se compliquen con BAV. Sin embargo Gorler<sup>123</sup>, en Hannover, observa que si bien es verdad que los operados con TM o TS tienen más pérdida de ritmo sinusal que los corregidos anatómicamente con TJ, estos últimos presentan con frecuencia disfunción sinusal. A los 10 años después de la operación con TM o TS, el 35% mantienen todavía el ritmo sinusal, mientras que los operados con corrección anatómica y TJ lo mantienen el 84%. Así pues, durante el seguimiento tardío, la pérdida de ritmo sinusal aumenta también

después de la TJ. Una posible explicación de este fenómeno es el posible daño de la arteria coronaria del nodo sinusal en la TJ.

En relación a los pacientes con TGACC, los pacientes con TGA operados con TM presentan arritmias tardías más precoces y con más frecuencia. Así Dobson<sup>177</sup>, en un estudio en 129 pacientes con VD sistémico y seguidos 40 años, observa que sobreviven libres de arritmia 51% los pacientes con TGA operados con TM o TS y 93% los pacientes con TGACC. Los pacientes con TGACC corregidos anatómicamente con “doble switch” presentan con mucha frecuencia arritmias, siendo la causa principal la propia TM o TS que forma parte de la operación doble “switch” y el BAV completo antes y después de la corrección anatómica<sup>112</sup>. De Bardino ha propuesto recientemente sustituir en estas operaciones la TM o la TS por un hemi-Mustard conectando la vena cava inferior a la válvula tricúspide combinándolo con una técnica de Glenn<sup>110</sup>, de esta forma se espera disminuir las complicaciones del Mustard como las arritmias y las obstrucciones venosas. En la TGACC corregida anatómicamente, las arritmias aparecen con más frecuencia, si tiene EP que si no la tiene<sup>111</sup>.

Las taquiarritmias, en las que se incluyen las taquicardias supra-ventriculares, la fibrilación y flutter auricular y la taquicardia ventricular, tienen una especial relevancia por su potencial asociación con la muerte y disfunción del VD sistémico.

Las taquiarritmias y en especial el flutter o fibrilación auricular son relativamente frecuentes en los pacientes operados con TM, aumentando su frecuencia con el tiempo de evolución. Myridakis<sup>10</sup> observa la presencia de taquiarritmias en 9% de los pacientes a los 16-20 años. Dos<sup>44</sup> detecta taquiarritmias en el 13,1% a los 16 años de seguimiento. Flinn<sup>141</sup>, en un estudio multicéntrico, observa taquicardia dominante en el ECG en el 7,7% de los pacientes, siendo el flutter el ritmo más frecuente. Gellat<sup>116</sup> documenta flutter auricular en 14% de los pacientes, permaneciendo libres de flutter el 76% a los 20 años. Gewillig<sup>118</sup> obtiene datos similares y observa flutter en el 15,9% de sus pacientes, permaneciendo libre de flutter el 69% a los 15 años<sup>42</sup>. Moons<sup>145</sup> en un estudio multicéntrico documenta flutter auricular en el 20,5% a los 22 años.

En nuestra serie, la incidencia de las taquiarritmias fue del 27,6% (Tabla 18), estando libres de taquiarritmias el 52% a los 25-30 años. La incidencia de flutter o fibrilación auricular fue similar a lo publicado por Gellat<sup>116</sup> y Gewillig<sup>118</sup>: 13,2%, y estando libres de flutter auricular el 75% a los 25-30 años.

En el presente trabajo, la curva de riesgo instantáneo de taquiarritmia (Figura 34), asciende de forma pronunciada desde el inicio de la evolución hasta los 20 años, límite con la edad adulta, en la que solo tenemos datos iniciales. Sin



embargo es nuestra impresión que la frecuencia de taquiarritmia que se inicia en la edad adulta es menor, ya que solo 7 (5,7%) pacientes de los 121 adultos, presentaron taquiarritmia por primera vez, después de 20 años de evolución (Tabla 18). Sin embargo, Gatzoulis<sup>181</sup> en un estudio con adultos en Toronto, observa taquiarritmia en 22% de los pacientes y flutter en 19%, cifras más elevadas que las observadas en nuestra serie. La explicación de esta divergencia puede residir en el método de selección de los pacientes: los médicos del grupo de Toronto, analizan solo los pacientes que acuden a la consulta de forma espontánea; mientras que en nuestros casos, no se seleccionó la muestra y se estudió la totalidad de los casos de la serie original pediátrica.

No hemos encontrado en nuestro trabajo relación entre las taquiarritmias y la muerte en general y MS en particular. En el modelo univariante de Cox, detectamos cinco factores de riesgo de la taquiarritmia, que alcanzan significación estadística: La presencia de arritmia y de IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, la obstrucción de cavas, la obstrucción de venas pulmonares y los procedimientos percutáneos. De ellos, solo la arritmia y la IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, la obstrucción de cavas y la obstrucción de venas pulmonares se constituyen en factores independientes de la taquiarritmia en el modelo multivariante (Tabla 20).

La presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato supone un potente factor independiente de posteriores taquiarritmias, multiplicando el riesgo por 3,7. Gellat<sup>116</sup> en Toronto obtiene los mismos resultados, en los que la bradicardia durante el periodo operatorio multiplica el riesgo de posterior flutter por 2,6.

La presencia de IT moderada/severa en el inmediato postoperatorio, en relación a la taquiarritmia, supone un potente factor independiente de riesgo que lo multiplica por 9,3. El mecanismo de esta relación puede ser múltiple, incluyendo una potencial disfunción del VD sistémico o una mayor propensión a presentar IT tardía con la consiguiente dilatación auricular.

Las lesiones residuales, como la obstrucción de las venas cavas o venas pulmonares, se presentan en nuestro estudio, como potentes factores independientes de taquiarritmia multiplicando por 2,6 y 9,7 respectivamente el riesgo de las mismas. Las lesiones residuales y sus reoperaciones fueron factor de riesgo también en otras series como la de Toronto<sup>116</sup> que multiplica el riesgo por 1,3. Gewillig<sup>118</sup> en Londres confirma también esta relación entre la taquiarritmia y la obstrucción venosa en los operados con TM y señala que el flutter es un buen marcador de la obstrucción venosa.

Hay otros factores de riesgo de taquiarritmias descritos en la literatura y que no han sido estudiados en el presente trabajo, tales como la presencia de

arritmias pasivas<sup>36,42,116,118</sup>, la dispersión del segmento QT<sup>181</sup>. En el presente trabajo no encontramos relación entre la disfunción del VD sistémico y la taquiarritmia, como consiguen otros autores<sup>117</sup>.

La disfunción del VD sistémico como factor de riesgo de la taquiarritmia, junto con un mayor diámetro telediastólico del VD, una menor fracción de eyección y un cociente mayor que resulta de dividir el diámetro telediastólico del VD con el del VI<sup>181</sup>, señala, en opinión de Gatzoulis<sup>181</sup>, una estrecha relación entre la taquiarritmia (en especial el flutter/fibrilación auricular) y la disfunción del VD sistémico en los pacientes adultos, de manera que ambos factores se potencian mutuamente. También Gewillig<sup>118</sup> en Londres en 226 pacientes con TGA simple operados con TM observa que la disfunción del VD sistémico precede al flutter en el 38% de los casos, y el flutter puede potenciar la disfunción del VD, considerando al flutter un signo de mal pronóstico. Sin embargo, esta relación en adultos, entre la disfunción del VD sistémico y la taquiarritmia no se ha demostrado en este trabajo, posiblemente debido a utilizar técnicas diferentes de selección de pacientes, ya que nuestra serie engloba la totalidad de la cohorte original pediátrica, mientras que los trabajos de Toronto<sup>117,181</sup> y Gewillig<sup>118</sup> seleccionan los pacientes por los que acuden a su centro de adultos o por el tipo de TGA (TGA simple) respectivamente. En los pacientes adultos, en nuestra serie, solo 6 (4,9%) de 121 pacientes desarrollan por primera vez taquiarritmia y ninguno a partir de los 25 años. Solo uno de los 6 presentó disfunción del VD sistémico.

Gellat<sup>116</sup>, propone como tratamiento profiláctico farmacológico aconsejable, el uso de la digoxina para evitar las taquiarritmias, como el flutter auricular y evitar el síncope o pre-síncope. En nuestra serie 11 (9 con flutter auricular) pacientes con taquiarritmias están tratados con digoxina.

El tratamiento de las taquiarritmias mediante la ablación, ha resultado ser eficaz en estos pacientes. Requiere un gran conocimiento de la anatomía quirúrgica en cada caso, así como un detallado mapeo para localizar el sitio adecuado de la ablación. No está exento de complicaciones y en muchos casos puede ser difícil alcanzar los sitios adecuados de ablación en unas aurículas artificialmente divididas por la cirugía y que frecuentemente son de difícil acceso vascular. En la Operación de Mustard, el istmo seno coronario – vena cava inferior – válvula tricúspide, suele ser el sitio óptimo para la ablación de las arritmias de reentrada, está partido en dos, siendo necesaria la ablación a ambos lados del parche o alcanzar el lado de la neo-aurícula izquierda funcional a través de la aorta<sup>189,190,191,192,193,194</sup>. Las dificultades se incrementan si hay obstrucción de las cavas. Algo similar ocurre en la ablación de las taquicardias de reentrada nodal<sup>195</sup> al estar el nodo AV del lado de la neo-aurícula izquierda funcional.

El éxito de la ablación puede ser menor en los operados con TM debido a los problemas derivados de la anatomía de las neo-aurículas<sup>196</sup>. Sin embargo las técnicas sofisticadas de guía de catéteres y navegadores para la ablación<sup>197,198</sup>, pueden lograr resultados excelentes en la ablación de la arritmia. El BAV puede ser una complicación de la ablación<sup>199</sup>. En nuestra serie, 4 pacientes fueron sometidos a ablación, por flutter auricular 3 casos, y por taquicardia ventricular un caso.

El marcapaso antitaquicardia propuesto por Gillete en Texas<sup>200</sup>, y se ha usado en algunos pacientes aunque no evita el tener que continuar con tratamiento farmacológico<sup>116</sup>. Existen publicaciones aisladas de su uso<sup>201,202</sup>. En nuestra serie, implantamos un marcapaso antitaquicardia en 3 pacientes con flutter auricular.

El tratamiento con DAI se utilizó por primera vez en un paciente operado con TM en 2007<sup>203</sup>. El implante de desfibriladores en los pacientes operados con TM con síntomas de síncope o MS abortadas, está habitualmente aconsejado como indicación secundaria<sup>203</sup>. La indicación primaria ha sido propuesta por Silka<sup>204</sup> en los casos con disfunción del VD significativa ante la posible relación de disfunción del VD y fallecimiento; aunque en los pacientes operados con TM, el implante de un DAI puede ser muy complejo. En muchos casos requiere la extracción de electrodos previos, stent en cavas, el implante híbrido endo o epicárdicamente de nuevos electrodos y combinar la resincronización en los casos con disfunción del VD<sup>205</sup>. Además, la desfibrilación suele ser subóptima<sup>205</sup> y son frecuentes los choques inapropiados<sup>206</sup>, siendo más frecuentes en la indicación primaria que en la secundaria<sup>147</sup>, las descargas inapropiadas obedecen a veces a las taquiarritmias auriculares<sup>207</sup>. Son importantes las complicaciones hasta en el 35% de los casos<sup>147,206</sup>. Las complicaciones inmediatas más frecuentes son: hematomas en la bolsa del DAI, disfunción del electrodo, pnemotorax, y las tardías son la disfunción del electrodo, reintervenciones (31%), infección con reintervención (17%), etc. En nuestra serie se implantó DAI a 3 pacientes, 1 con flutter y ablación fallida, y 2 con rachas de taquicardia ventricular.

Se desconoce aún si los marcapasos antitaquicardia, la ablación y el implante de DAIs puede modificar el pronóstico de estos pacientes operados con TM y taquiarritmias.

La necesidad del implante de marcapaso en pacientes operados con TM y TS es bien conocido y su incidencia oscila entre 5 y 15% según las series<sup>44,116,141,145,146,170,171</sup> y el tiempo de seguimiento, siendo mayor la incidencia en las series de más larga evolución. Los pacientes operados con TM y TS sobreviven libres de marcapaso 91%<sup>35,171</sup>, 89%<sup>171</sup>, 75-89%<sup>123,208</sup> y 86,1%<sup>171</sup> a los 10, 15, 20 y 25 años de seguimiento respectivamente. En adultos el porcentaje de pacientes con necesidad de marcapaso puede llegar al 22%<sup>161</sup>. La incidencia del implante de marcapaso en nuestra serie fue similar a la reportada en la literatura:

11,9% a los 30 años de seguimiento (Tabla 21), estado libres del implante de marcapaso, 94% a los 15 años, 92% a los 20, y 84% a los 30 años de evolución.

En algunas series el implante de marcapasos no fue homogéneo a lo largo de la evolución, siendo más frecuente en los primeros años<sup>141</sup> o incluso en el inmediato postoperatorio<sup>116</sup>. Sin embargo, la incidencia de implante de marcapaso es algo superior en adultos que durante el periodo pediátrico.<sup>161</sup> En nuestra serie la frecuencia de implante de marcapaso, fue mayor en la edad adulta. De los 121 pacientes adultos, 17 (14%) tenía marcapaso, 9 implantado < 20 años, en la edad pediátrica y de la adolescencia, y 8 (6%) en la edad adulta. La curva de riesgo instantáneo de implante de marcapaso despeja cualquier duda sobre el ascenso constante del riesgo de implante de marcapaso (Figura 40); el riesgo oscila entre 0,4 y 0,7% en la edad pediátrica y de la adolescencia y entre 0,7 y 0,95% en la edad adulta.

Las indicaciones de implante de marcapaso fueron similares a las descritas en la literatura<sup>116,141,161,171</sup>. Se considera indicado el marcapaso ante la disfunción sinusal que se acompaña de bradicardia extrema con frecuencia cardíaca <30 latidos/minuto, el BAV secundario a la operación de Mustard o a la ablación y la necesidad de tratamiento farmacológico bradicardizante en pacientes con taquiarritmias. Los marcapasos antitaquicardia se han indicado ocasionalmente en taquiarritmias. La estimulación suele ser auricular en los casos con integridad del nodo AV. Deanfield en Londres<sup>39</sup> opina que los marcapasos no evitan la MS, lo mismo que Wilson<sup>53</sup> en Nueva Zelanda que piensan que los marcapasos raramente son necesarios en los pacientes con TGA simple operados con TM y que no evita la muerte.

En nuestra serie, aparecen como factores determinantes de implante de marcapaso (Tabla 23), la presencia de arritmia en el inmediato postoperatorio, la presencia de la lesión residual CIA o EP y los procedimientos percutáneos. El modelo multivariante señala a la presencia de arritmia en el postoperatorio inmediato y a la EP como factores independientes de riesgo de implante de marcapaso.

La presencia de arritmia en el inmediato postoperatorio es un signo independiente de mal pronóstico, para las arritmias tardías, las taquiarritmias y el implante de marcapaso en el modelo multivariante, y multiplica por 3,7 el riesgo de necesitar implante de marcapaso.

No encontramos explicación clara sobre los mecanismos por los que la EP moderada/severa es un factor independiente (modelo multivariante) de implante de marcapaso, y que multiplica el riesgo del implante por 4,8. De los 12 pacientes con EP significativa en nuestra serie, 4 necesitaron marcapaso, 2 por disfunción

sinusal y bradicardia y 2 por BAV. Uno de ellos con TGA compleja se reoperó, cerrándose la CIV y resecando la EP.

En el presente trabajo no hemos podido demostrar relación alguna con otros factores descritos en la literatura como la HP, la TGA compleja<sup>35,144,208</sup>, el BH previo al Mustard<sup>35</sup> y la disfunción del VD sistémico<sup>209</sup>. Otros autores tampoco encuentran relación entre el implante e marcapaso y la TGA compleja<sup>170</sup>.

La ergometría puede ser un buen test para valorar el funcionamiento del marcapaso en el ejercicio y observar la predominancia del ritmo durante el mismo, pues es conocido en la literatura<sup>210</sup> que los pacientes operados con TM y portadores de marcapaso pueden tener una tolerancia normal al ejercicio, siempre que sean capaces de adquirir el ritmo sinusal.

El implante de marcapaso y la reposición de electrodos no está exento de dificultades en casos con obstrucción de cavas. No es infrecuente la necesidad de combinar la angioplastia con catéter-balón o el implante de stent en las cavas estenóticas para permitir en el mismo acto el implante de electrodos endocavitarios<sup>211,212</sup>. Incluso puede combinarse con previa perforación con radiofrecuencia de las cavas totalmente obstruidas y atréticas<sup>213</sup>.

Es conocida la incompatibilidad de los marcapasos con la práctica de RM, sustituyendo ésta por la MN para valoración de la función del VD. La RM puede causar quemaduras e interferencias especialmente peligrosas en pacientes marcapaso- dependientes, sin embargo si se reprograma y monitoriza de forma adecuada el marcapaso y se minimiza la exposición a la RM, puede esta llevarse a cabo en pacientes en los que su ritmo depende del marcapaso<sup>214</sup>. Los marcapasos modernos son compatibles con la RM y los pacientes portadores de marcapaso podrán someterse a la RM sin potenciales problemas.

En pacientes adultos con VD sistémico, Dobson en Escocia<sup>177</sup> encuentra que 77% de los pacientes con TGA operados con TM o TS están libres de marcapaso a los 40 años de seguimiento, mientras que los pacientes con TGACC lo están en el 62% en el mismo tiempo de evolución.

En los pacientes operados con TM y TS, el VD anatómico es el sistémico y la válvula tricúspide es la válvula AV sistémica. Este hecho ha generado una gran curiosidad científica y duda sobre la durabilidad de la normal función sistémica del VD y tricúspide en el tiempo. El VD y tricúspide presentan grandes diferencias en el campo filogenético, histológico y morfológico, respecto al VI y su válvula AV, la mitral. El VD y la tricúspide están preparados para la sobrecarga de volumen, y el VI y la mitral para la sobrecarga de presión. Ya desde su origen embrionario el VD tiene un origen filogenético más moderno y deriva del bulbus cordis, estructura no preparada para soportar altas presiones. El VI se deriva del ventrículo primitivo,

preparado para la sobrecarga de presión. La relación del grosor de la capa de miocardio de estructura compacta, versus la de estructura esponjosa, es inferior en el VD respecto al VI.

Además, ambos ventrículos se diferencian significativamente en la orientación de las fibras musculares. Mientras que en el VD las fibras musculares se disponen de forma circunferencial y longitudinal, la pared del VI se caracteriza por una orientación oblicua de sus fibras superficiales, mientras que éstas se disponen longitudinalmente en el subendocardio y circunferencialmente en el miocardio, como si se tratase de un “bocadillo”. Davlourous<sup>215</sup> describe al VI como en forma de frasco o ánfora con la entrada y salida compartiendo un mismo orificio, permitiendo liberar el volumen latido contra alta resistencia, y al VD como un tubo plano envolviendo al VI con orificios de entrada y salida separados, y su contracción simulando un movimiento peristáltico, todo preparado para liberar el volumen latido contra bajas resistencias. El espesor normal de la pared libre al final de la diástole del VD es de 3-5 mm y del VI 8-11 mm. En relación con esta estructura, el VD no necesita tanto grosor de pared porque soporta menos tensión, por la ley de Laplace, de esta forma el VD consigue movilizar grandes volúmenes con apenas incremento de la tensión de la pared.

Otro aspecto a considerar es la composición bioquímica del miocardio de ambos ventrículos que difieren entre ellos. El VD presenta una proporción mayor de cadenas pesadas de miosina, que condiciona una contracción más rápida pero menos potente. En la contracción del VD, el acortamiento longitudinal (eje largo) es más importante que el acortamiento circunferencial (eje corto), al revés ocurre en el VI. Además en el VD el flujo coronario se mantiene en la diástole y también en la sístole, mientras que el flujo coronario izquierdo se limita solo a la diástole. La válvula auriculoventricular, tricúspide, no está tampoco preparada para las presiones sistémicas pues tiene un orificio elongado, no circular con una coaptación de la valvas más superficial y con varios músculos papilares sujetos al septo, por lo que la dilatación ventricular puede causar fácilmente insuficiencia valvular tricúspide.

En la actualidad la RM, y la MN en pacientes portadores de marcapasos, son los métodos ideales para valorar la función del VD; estos métodos ofrecen una gran precisión en los cálculos de los volúmenes tele-diastólicos y tele-sistólicos para determinar la fracción de eyección (FE), parámetro principal que mide la función ventricular. Sin embargo, la RM no estaba disponible en los primeros años de evolución y solo se ha usado en los últimos; y en estos, no en todos los pacientes por diversas causas como ser portadores de marcapaso, o incluso por sufrir claustrofobia. La valoración ecocardiográfica de la función del VD ha sido el método estándar de valoración de la función ventricular en los pacientes de todas las series a lo largo de los años de evolución, debido a su sencillez, ausencia de

invasividad, bajo coste<sup>174</sup> y ausencia de radiación ionizante y antigüedad. Esto ha permitido llevar a cabo los estudios longitudinales como el presente.

Para la valoración ecocardiográfica de la función del VD, la mayoría de los autores usan la impresión subjetiva o visual de uno o varios ecocardiografistas expertos<sup>116,117,134,135,145,165,174</sup>. De hecho, en Alemania se ha creado una expresión “Gestalt” como modo de valoración subjetiva de estos ecocardiogramas<sup>216</sup> y que define cualitativamente la función ventricular en normal o disfuncionante en grado leve, moderado o severo. La valoración subjetiva del VD, es la única que persiste a lo largo de toda la evolución, y se ha impuesto como método de valoración de la función ventricular<sup>145</sup>; además suele tener una buena relación con los datos de función del VD obtenidos por RM o MN<sup>117,217</sup>. También existe una buena relación entre los datos de función del VD obtenidos mediante el uso de MN en los pacientes portadores de marcapasos, y los obtenidos con la RM, en los operados con TM<sup>166</sup>

Se ha intentado lograr una medición de la función del VD más objetiva, que superara a la valoración subjetiva de la función del VD, y son muchos los datos cuantitativos ecocardiográficos investigados en innumerables trabajos; pero ninguno, finalmente, ha sido considerado como óptimo. Además estos métodos no siempre han existido, y han ido apareciendo con la evolución tecnológica del ecocardiograma. Estos métodos están recogidos en las Guías sobre la Valoración Ecocardiográfica de la Función del VD de la American Society of Echocardiography<sup>218</sup>. Incluye al TAPSE,  $dp/dt$ <sup>218</sup>, la fracción de acortamiento o FAC<sup>219</sup>, el ecocardiograma 3D<sup>220</sup>, parámetros geométricos<sup>221</sup>, el índice de Tei<sup>222</sup>, “Doppler Tissue Imagen” o DTI, “Strain and Strain Rate”, SR<sup>216</sup>, “Transversal Fractional Change” o TFC<sup>219</sup>.

En nuestra serie, observamos que los datos sobre la función del VD sistémico obtenidos por ecocardiografía y RM/MN mantienen, al menos, una cierta relación. De hecho las frecuencias de disfunción moderada/severa son similares en la revisión de los años 2013-2015, 15,1% por ecocardiograma y 13,3% por RM/MN (Tabla 26) y existe también una buena correlación entre varios parámetros cualitativos y cuantitativos obtenidos por uno u otro método (Tabla 28).

La existencia de la disfunción del VD en pacientes operados con TM era conocida desde los años 70 e incluso en pacientes asintomáticos<sup>223, 224, 225, 226, 227</sup>. Su incidencia es dependiente del tiempo de seguimiento. Existe disfunción de VD moderada/severa en 8-10% a los 10-15 años<sup>116,126</sup>, 14-16% a los 16-22 años<sup>44,145,171</sup>, 32% a los 22-30 años<sup>161</sup> y 75% a los 34 años<sup>135</sup>. Contrariamente a lo observado en la serie de Cuypers<sup>135</sup> y Toronto<sup>161</sup>, en la nuestra, con un seguimiento similar a la primera pero con mayor número de pacientes, observamos que la

incidencia de disfunción moderada/severa del VD es relativamente pequeña: 15,1% si el diagnóstico fue obtenido por ecocardiografía o 13,3% si fue obtenido por RM/MN. En la serie de Cuypers<sup>135</sup>, la incidencia es del 75%, pero en 24 casos en que el diagnóstico se hizo por RM, la media de la FE es >45%, el límite de la disfunción entre leve y moderada que usamos como criterio en nuestra serie. La diferencia posiblemente esté en el diferente criterio de valoración de la disfunción del VD. En la serie de Toronto<sup>161</sup>, los datos se extrajeron de una población y seleccionada (solo los adultos que acuden a consulta) y no de la totalidad de la serie original, y en número reducida (86 pacientes).

Aunque en nuestra experiencia, la incidencia de disfunción significativa del VD sistémico a los 30 años de evolución es baja, es muy preocupante su progresividad, tal como indica la curva de supervivencia libre de disfunción moderada/severa del VD sistémico (ecocardiografía) (Figura 43), en la que se observa un precipitado descenso de la curva en los últimos años (entre los 25 y 30 años) de evolución. La representación de este hecho en la curva de riesgo instantáneo de disfunción del VD es todavía más impactante (Figura 44). Esta progresión de la disfunción del VD también se observa comparando los datos globales de disfunción en los años 2000 y 2013, en que el número de pacientes con disfunción moderada/severa del VD (ecocardiografía) aumentó de 1,9% en el año 2000 al 15, 1% en los años 2013-2015 (Tablas 25 y 27). Esta progresividad está bien documentada por otros autores<sup>117,134, 228,229</sup>.

Efectivamente el riesgo de disfunción significativa del VD es mayor en la etapa adulta de la evolución. En la edad infantil y de la adolescencia el riesgo de disfunción moderada/severa del VD osciló entre 0,2 y 0,4%, mientras que en la edad adulta, el riesgo instantáneo de padecer disfunción moderada/severa del VD osciló entre 0,4 y 2,7%.

La disfunción del VD, salvo una cierta intolerancia al esfuerzo, cursa asintomática y no requiere tratamiento médico durante largos periodos de tiempo<sup>53,226</sup>. En nuestra serie, 24 tenían disfunción significativa de VD (por ecocardiografía), de los que sólo 3 estaban en clase funcional III y IV de la NYHA y solo 10 tenían tratamiento anticongestivo. La rápida progresión de la disfunción en los últimos años y el carácter asintomático de su curso inicial, deben alertar y obligar a los cardiólogos responsables de estos pacientes, a valorar la función del VD de rutina<sup>228,230</sup>, incluso en asintomáticos, pues un diagnóstico precoz puede evitar la progresión o al menos ralentizarla.

Otra manera de desenmascarar la disfunción del VD en pacientes asintomáticos, es someterles a un test de esfuerzo<sup>231</sup>. En numerosos trabajos<sup>172,232,233,234,235,236,237,238</sup> en pacientes operados con TM y TS, sometidos a ventriculografía isotópica<sup>172,232,233,234,235</sup> o RM<sup>236,237,238</sup>, durante el ejercicio o



administración de dobutamina<sup>237</sup> (simula el ejercicio), se observa un comportamiento anómalo en la mayoría de pacientes, aunque estén asintomáticos. Unos no son capaces de incrementar la FE suficientemente<sup>172,233,235,236</sup>, otros no lo incrementan en absoluto<sup>234,238</sup> y otros incluso, lo reducen<sup>232</sup>. En contraste con controles sanos, los pacientes operados con TM y TS, aumentan el volumen tele-sistólico y tele-diastólico, manteniendo la FE, pero con más coste energético<sup>236,238</sup>. Además alguno de estos pacientes no incrementa suficientemente la frecuencia cardiaca con el ejercicio (insuficiencia cronotrópica)<sup>236</sup>, que unido a una deficiente FE y volumen latido<sup>237,238,239,240,241,242,243,244,245,246</sup>, justifica el inadecuado gasto cardiaco e intolerancia al esfuerzo de estos pacientes. El menor volumen latido que se observa, se debe a la disfunción sistólica del VD y a la dificultad de llenado que presentan estos pacientes<sup>239</sup>. La función del VD es, pues, determinante en la capacidad de ejercicio<sup>247</sup>. En nuestra serie, hemos observado que 11 (25%) de los 44 pacientes con capacidad funcional insuficiente, presentaron disfunción del VD moderada/severa.

Tras haber superado un largo periodo asintomático, los pacientes comienzan a sufrir episodios de insuficiencia cardiaca requiriendo ocasionalmente hospitalización y necesitando tratamiento farmacológico. Una vez que el paciente ha llegado a esta situación, la mortalidad suele ser elevada. La insuficiencia cardiaca se presenta con bajo gasto o incapacidad de incrementarlo, cursando con intolerancia al esfuerzo, retención hídrica, edema de pulmón, disnea paroxística nocturna y ortopnea, cardiomegalia y hepatomegalia. En 86 operados con TM  $\geq 18$  años y seguidos en el Centro de Adultos Congénitos de Toronto, observa insuficiencia cardiaca en 9 (10%) a lo largo de 8 años de seguimiento. En nuestra serie la incidencia de insuficiencia cardiaca es baja, presentándola solo 3 pacientes (posteriormente fallecieron), a lo largo de 30 años de evolución.

En estudios anatómicos e histológicos en pacientes operados con TM o TS, se han observado importantes alteraciones miocárdicas que pueden justificar también la disfunción del VD y el cuadro clínico de insuficiencia cardiaca. Se trata de defectos de perfusión miocárdica<sup>248</sup> y fibrosis endocárdica<sup>249,250</sup>. Estos hallazgos histológicos y su relación directa con la edad y tiempo de seguimiento e inversa con la FE y gasto cardiaco, refuerzan la sospecha de la progresividad de la disfunción del VD sistémico, que tarde o temprano desemboca en insuficiencia cardiaca, necesidad de trasplante cardiaco o muerte. Es, pues, importante una detección precoz para evitar o al menos frenar la progresión de la disfunción ventricular.

La disfunción del VD representa un factor de riesgo de la muerte tardía, muerte súbita, no encontrando relación, sin embargo, con la arritmia, la taquiarritmia o con el implante de marcapaso.

Son factores de riesgo de la disfunción moderada/severa del VD la presencia de IT significativa en el inmediato postoperatorio y la HP en el modelo univariante y solo la HP en el multivariante.

En el caso de la IT en el inmediato postoperatorio, el posible mecanismo sugerido para ocasionar disfunción es que la IT postoperatoria significa el heraldo de la IT severa en la evolución tardía, ya que todos los pacientes (5) con IT en el inmediato postoperatorio cursaron con IT tardía, siendo severa en 4 de ellos.

La IT acompaña con frecuencia a la disfunción del VD<sup>53,172,135,229</sup>, pudiendo ser causa (si la IT es de origen estructural o iatrogénico) o efecto (si es funcional), de la misma<sup>181</sup>. Si la IT se acompaña de disfunción del VD, la cirugía de la tricúspide, reemplazo o plastia no mejora la disfunción del VD<sup>251</sup>, y solo el trasplante o la reconversión a la operación con TJ es resolutivo<sup>72</sup>.

La HP es otro factor determinante independiente de la disfunción del VD en el modelo multivariante, y multiplica el riesgo por 4,6 (Tabla 30). Existen varios mecanismos que ocasionan HP en los operados de Mustard, principalmente la operación tardía (3 de los 7 en nuestra serie se operaron >1 año de edad), el género femenino y la disfunción crónica del VD que cursa con presiones de llenado altas e insuficiencia cardíaca<sup>252</sup>. Los casos con obstrucción de venas pulmonares cursan obligatoriamente con HP. Roos-Hesselink<sup>134</sup> en el examen prospectivo a los 25 años de la operación de Mustard, observa que la HP afecta al 18% de los casos, cuando 10 años antes solo afectaba al 3% y cree que la HP es otra expresión del fracaso del VD sistémico. Arendt<sup>253</sup> de la Universidad de Leipzig describe un caso con TGA compleja, operado con TM que cursa con insuficiencia cardíaca e IT severas, cuya causa fue HP severa descubierta en cateterismo años más tarde. La HP impedía al paciente ser candidato para el trasplante cardíaco. Finalmente se implantó un dispositivo de asistencia circulatoria, logrando así disminuir las presiones pulmonares y realizar trasplante cardíaco posterior con éxito. Este caso demuestra como disfunción del VD e HP (difícil a veces de sospechar) pueden cursar en paralelo potenciándose una a la otra.

Otros marcadores reconocidos de la disfunción del VD e insuficiencia cardíaca son el nivel de BNP en sangre<sup>254,255</sup>, aunque existen autores que consideran que su valor en la detección de la disfunción ventricular es limitado<sup>256</sup>, y los grados III y IV de la NYHA, estos en especial, con la insuficiencia cardíaca o grados avanzados de disfunción del VD<sup>257</sup>. Dos de los tres pacientes con niveles de BNP >100 picogramos/dl presentaban además disfunción severa del VD. Tres de los 4 pacientes con clase funcional III y IV, presentaban también disfunción moderada/severa del VD. Otro de los factores de riesgo de disfunción del VD, no documentadas en nuestro trabajo, son las TGA complejas<sup>149,150,258,259</sup>.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca generada por la disfunción del VD, es básicamente farmacológico, pero también incluye la resincronización, la reconversión quirúrgica a la corrección anatómica con TJ, la asistencia circulatoria y el trasplante cardiaco. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo principal la disminución de la postcarga para aliviar el trabajo del VD. Uno de los fármacos más usados son los beta bloqueantes<sup>260,261,262,263</sup>, que neutralizan los elevados niveles de epinefrina y norepinefrina que tienen estos pacientes. Los antagonistas de los receptores II de la angiotensina (ARA II) mejoran la FE, disminuyen la IT y aumentan la capacidad de ejercicio<sup>264</sup>, sin embargo un estudio multicéntrico en el que participaron todos los hospitales holandeses observan, que el tratamiento con este grupo de fármacos no tienen efecto positivo alguno<sup>265</sup>. La administración de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) puede disminuir los niveles de BNP en sangre, un marcador subrogado a la disfunción del VD<sup>266</sup>. Dos<sup>267</sup> en un trabajo doble ciego, indica que el esplerodone podría reducir la fibrosis miocárdica en estos pacientes. En nuestra serie, 7 pacientes están tratados en la actualidad con beta bloqueantes y 25 con IECAS.

En nuestra serie se ha realizado la resincronización en un solo paciente. Este procedimiento no es fácil llevarlo a cabo por la dificultad en los accesos y en conseguir entrar en el seno coronario mediante los electrodos. No hemos realizado a ningún paciente la reconversión a la corrección anatómica con TJ en los casos con disfunción severa del VD. Esta técnica propuesta por Mee<sup>268</sup> es compleja y no está exenta de riesgos. Exige entrenar previamente al VI morfológico con un “banding” de la arteria pulmonar para que pueda soportar presiones sistémicas, pero no todos los niños alcanzan el segundo estadio de la corrección anatómica con TJ<sup>268</sup>. Además, el entrenamiento del VI resulta complejo en pacientes con edad superior a 10 años, que es cuando en general y no antes, la disfunción del VD es más severa<sup>269</sup>. Además, la propia corrección anatómica con TJ no está exenta de complicaciones, como la insuficiencia aórtica progresiva<sup>268,270</sup> y las arritmias<sup>268,271</sup>. En la serie mayor de Roger Mee<sup>272</sup>, 39 pacientes operados con TM o TS, fueron sometidos 34 a “banding” previo y en 4 no fue necesario por estar el VI preparado por HP o EP; 26% no respondieron al “banding”; 24 de 29 sometidos a la corrección anatómica con TJ sobrevivieron, 3 fallecieron tardíamente y otros 3 fueron trasplantados, y al final 18 de los 39 pacientes originales lograron sobrevivir mediante la reconversión completa.

La asistencia circulatoria se ha empleado con diferentes objetivos, como puente al trasplante, para permitir procedimientos complejos de ablación u otros procedimientos invasivos, o en situaciones críticas<sup>273,274,275,276,277,278,279</sup>. Finalmente el trasplante cardiaco, si no lo contraindica la HP, es el tratamiento final de la disfunción severa del VD sistémico en estos pacientes<sup>154,280,281</sup>. En nuestra serie, se ha contemplado el trasplante en tres pacientes, pero sólo en uno fue llevado a cabo

y tuvo que ser de corazón y pulmón debido a la HP severa asociada. Falleció a los 14 días del trasplante.

En los pacientes con TGA, la corrección anatómica con TJ, ofrece una FE superior a la observada en pacientes operados con TM y TS<sup>282</sup>. Con la corrección anatómica, no se ha descrito disfunción ventricular sistémica, salvo la derivada de lesiones coronarias, que constituyen la tercera causa de complicaciones de la operación con TJ, motivando el 3-7% de reoperaciones<sup>87,100</sup>.

A los 45 años de evolución, los pacientes con TGACC no operados presentan disfunción moderada o severa del VD sistémico en un 55% cuando no tienen lesiones asociadas, y en un 70% con las tienen<sup>103</sup>. Los primeros viven un periodo más largo de años sin disfunción ventricular sistémica que los operados con TM o TS. Pero cuando los pacientes con TGACC inician la disfunción ventricular de forma significativa y la insuficiencia cardíaca, el deterioro es rápido y el pronóstico malo a corto plazo.

Los resultados de la corrección fisiológica de la TGACC son más pobres que los de los pacientes operados con TM o TS, aquellos sobreviven sólo el 61-67% a los 10-20 años de evolución<sup>105-107</sup>, siendo la principal causa de mortalidad la disfunción del VD sistémico y la insuficiencia cardíaca. En la corrección anatómica (doble “switch”) los pacientes pueden presentar disfunción del VI hasta en un 12% de los casos<sup>115</sup>, aún hay poca experiencia en la actualidad. Roos-Hesselink<sup>134</sup> detecta en pacientes con TGA operados a nivel auricular con TM, y revisados a intervalos de 10 años, una importante progresión de la disfunción del VD sistémico; a los 14 años de evolución ningún paciente presentaba disfunción moderada/severa del VD; a los 25 años 61% presentaban disfunción significativa del VD, razón por lo que este autor piensa que la evolución final de estos pacientes, en contra de lo que se creía, puede acercarse a la de los pacientes con TGACC.

La IT en los pacientes operados con TM es conocida desde el inicio de esta técnica<sup>10,36, 44, 53,283</sup> y su incidencia oscila entre 5 y 12% en el periodo pediátrico y de la adolescencia. En pacientes adultos, con una evolución  $\geq 20$  años, la incidencia de IT significativa es mayor, alcanzando 15-41%<sup>134,229,284</sup>. La IT es progresiva y avanza con el tiempo, de tal forma que su incidencia en la edad adulta es mayor. En nuestra cohorte, el número de pacientes con IT moderada/severa se ha duplicado en 15 años de evolución, pasando del 8 al 17% (Tabla 32). De los 121 adultos con un seguimiento  $\geq 20$  años, 23 (20%) presentan IT moderada/severa. Aunque la incidencia es pequeña en la actualidad, es de suponer que se incremente en un futuro, aunque desconocemos con que ritmo ocurrirá ese incremento.

La relación entre IT y disfunción del VD sistémico no está clara. Lo que sí es seguro que se potencian mutuamente. La IT favorece la disfunción del VD y la

disfunción del VD favorece mediante la dilatación anular tricuspídeo la IT. En nuestra serie 12 (42%) de los 28 con IT significativa, presentaba además disfunción del VD sistémico. Sin embargo más de la mitad presentaba una función ventricular normal o levemente deprimida. Incluso en 3 pacientes la IT fue severa y la función ventricular normal. Además, en la evolución seguida desde el año 2000 al 2013-2015 la progresión de la IT no se acompañó de progresión de la disfunción en la mitad de los casos.

Con frecuencia, se considera que la IT va unida a la disfunción del VD sistémico con el argumento de que ambos no están preparados para soportar presiones sistémicas y porque fisiopatológicamente se potencian<sup>61,135,181</sup>. Creemos, con otros autores<sup>72</sup>, que esto es así, pero no en todos los pacientes. Es nuestra impresión que la IT es un factor con cierta independencia de la disfunción ventricular, y que está presente y evoluciona con mecanismos propios, ajenos a la función ventricular. Así ocurre, por ejemplo, en los casos con lesión tricuspídea orgánica y/o iatrogénica. No son infrecuentes las alteraciones tricuspídeas orgánicas en series necrópsicas de pacientes con TGA<sup>285</sup>.

El estudio de la relación de las diversas variables en la IT moderada/severa (modelo univariante de Cox), detecta dos factores de riesgo que son: la IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato y la HP. (Tabla 33).

La presencia de IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato, es un potente factor de riesgo de generar IT moderada/severa tardía. Todos los 5 pacientes con IT moderada/severa en el postoperatorio inmediato desarrollaron después IT tardía significativa.

La HP es también un importante factor de riesgo de IT moderada/severa tardía, ocurrió en 3 de 7 pacientes con HP, y que finalmente desarrollaron IT tardía importante. La HP multiplica el riesgo por 7,1. Se considera que la HP puede ser un efecto de la disfunción del VD e IT, pero no siempre ocurre así, pues hay casos con HP sin disfunción, ni IT (3 casos en nuestra serie). Deben existir otros mecanismos por los que la HP puede impactar en la IT y disfunción ventricular.

La incidencia de IT tardía es mayor en la TGA compleja<sup>172</sup>, y que puede afectar a 62% de los pacientes a los 4 años, mientras que la incidencia en TGA simple es solo de 26%<sup>286</sup>. Yokota<sup>287</sup> y Huhta<sup>285</sup> observan que la IT puede alcanzar hasta el 62% de los pacientes con TGA y CIV. En nuestros casos, un 25% de los pacientes con IT moderada/severa tenían también TGA compleja, pero este dato no es significativo estadísticamente.

En un seguimiento a 20 años, entre 1 y 8% de las IT significativas han sido reoperadas mediante reemplazo valvular o algún tipo de plastia<sup>42, 251,288</sup>, pero el

resultado no ha sido bueno si se asocia con disfunción del VD. Además, la reoperación conlleva mortalidad precoz y tardía<sup>72</sup>. En nuestra serie, solo 2 pacientes fueron operados por IT. En uno se reemplazó la válvula y falleció, en otro se hizo una plastia anular. La indicación de llevar a cabo cirugía tricuspídea debe ser decidida con suma prudencia. Si el VD está significativamente disfuncionante, se debe considerar mejor el trasplante cardiaco.

El BNP es un marcador de insuficiencia cardiaca en general de uso reciente, y por lo tanto también de disfunción ventricular avanzada. Muchas son las causas que pueden incrementar el nivel de BNP, por lo que es una determinación poco específica, y a pesar de ello por su sencillez, se intenta hacer del BNP una medida fiable que detecte la disfunción del VD sistémico en los pacientes operados con TM y TS y valorar su tendencia evolutiva, pues sería útil para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas.

Varios autores han encontrado niveles elevados de BNP en los pacientes operados con TM y TS y su relación con la insuficiencia cardiaca provocada por la disfunción ventricular<sup>135,255,289</sup>. Otros autores<sup>290</sup>, sin embargo, otorgan poco valor a los niveles de BNP en cardiopatías congénitas con VD sistémico, aunque en general están elevadas y se relaciona con la clase funcional de la NYHA. Chow<sup>256</sup>, observa también que el nivel de BNP es poco adecuado para detectar disfunción del VD sistémico en pacientes operados con TM o TS.

Otros factores que influyen en el nivel de BNP es la edad (mayores niveles a mayor edad), y el género (más en mujeres)<sup>291</sup>. Los tres casos de nuestros pacientes con niveles superiores a 100 picogramos/ml eran mujeres con edad superior a 30 años.

Es bien conocido que la mayoría de los pacientes operados con TM se sienten clínicamente bien y llevan una vida subjetivamente normal, teniendo una buena sensación subjetiva de bienestar. Este hecho, es la causa principal del abandono de las revisiones médicas por parte de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes. El presente trabajo confirma esta realidad. Se encuentran asintomáticos el 70% de los pacientes a los 30 años de evolución y sin tratamiento farmacológico el 75%. (Tabla 37). Permanecen en clase funcional I, 135 (85%) pacientes y en clase II, 20 (12%) que presentan una ligera intolerancia al esfuerzo. Solo 4 (2,6%) están en la clase III y IV y que posteriormente fallecieron. Los datos de la literatura en pacientes los operados con TM o TS son similares. A los 10-15 años de seguimiento están en clase I el 60-82%, clase II el 24-40%<sup>35,131,172</sup>. A los 16-20 años están en clase I el 84-92%<sup>126,145</sup> y en clase II 8-16%. A los 25-30 años están en clase I el 63-75%, en clase II el 22% y en clase III-IV el 2-5%<sup>36,53</sup>. En 13 y 14 años de seguimiento, no toman medicación alguna entre 79 y 95% de los pacientes<sup>42,172,133</sup>.

A pesar de esta buena situación clínica, hemos documentado y es bien conocido, que la disfunción del VD sistémico progresa con la edad y tiempo de evolución, para desembocar posiblemente en una situación de insuficiencia cardiaca que se acompaña de sintomatología, clases funcionales avanzadas de la NYHA y que tiene mal pronóstico. El periodo asintomático de disfunción del VD suele ser largo, a veces de muchos años, motivo por el que abandonan las revisiones regladas muchos adolescentes y adultos jóvenes. Por esta razón son necesarias las revisiones periódicas durante toda la vida de estos pacientes; y los cardiólogos deben concienciar a la sociedad y a las Asociaciones de los pacientes, de la necesidad de estas revisiones a través de los medios de comunicación. La ausencia de síntomas en estos pacientes es en sí positivo, pero encierra un gran peligro que impide la prevención o mitigación de la insuficiencia cardiaca.

La clase funcional III y IV se relaciona con la HP en el modelo univariante. Dos de siete pacientes con HP están en clase funcional III y IV (Tabla 38). La HP siempre es un signo de mal pronóstico y arrastra tras de sí, una importante mortalidad y morbilidad.

Especial mención justifica hacer referencia a las potenciales madres operadas con TM. De las 57 mujeres, 11 tuvieron embarazos y niños a término vivos, todos sin cardiopatía. Todas padecían una TGA simple, ninguna tenía disfunción del VD moderada/severa, ni tampoco IT moderada/severa. Tres precisaron reintervención por obstrucción de cavas, 2 de tipo quirúrgico, y 1 con procedimiento percutáneo. Ocho de las 11 tienen arritmia. Todas están en clase funcional I y todas están vivas en la actualidad. Sus hijos están sanos y ninguno tiene cardiopatía. Son casos con buena evolución, en los que la situación clínica no ha sido un obstáculo para embarazarse. Para la madre operada con TM o TS, el embarazo y parto tiene un escaso riesgo de mortalidad<sup>292,293</sup>, siendo 0% en la mayoría de las series<sup>294,295,296,297</sup>. Sin embargo, provoca en un tercio de las embarazadas un deterioro de la función del VD sistémico, del que no se recupera el 25-75% de los casos<sup>294,295,297,298,299</sup>. También puede provocar arritmias en el 12-22%<sup>292,294,300</sup> y pre-eclampsia con hipertensión en el 10-22% de los casos<sup>294,300</sup>. Finalmente con el embarazo suelen empeorar la clase funcional en un 20-37% de ellas, y muchas no se recuperan<sup>297,299</sup>. Respecto al feto existe un riesgo de aborto entre el 10 y 33%<sup>43,292,294,295,297,299,300</sup>, y prematuridad entre el 25 y 39%<sup>292,296,299</sup>. Sin embargo los fetos no tienen, en principio, riesgo de cardiopatía<sup>43,294,295,300</sup>.

La mitad de nuestros pacientes tienen una capacidad funcional insuficiente durante la ergometría, como ocurre en otras series<sup>243</sup> y el 25% de los pacientes con capacidad funcional insuficiente, tenían además disfunción significativa del VD. El test de esfuerzo desvela la disfunción del VD en pacientes que están completamente asintomáticos y debe constituir una prueba de rutina en el seguimiento de los pacientes operados con TM. El corazón de estos pacientes responde al ejercicio de forma anómala, no incrementa la FE y si lo hace, lo hace de

forma insuficiente. Creemos que la causa principal es la incapacidad de estos pacientes de incrementar el volumen latido<sup>135,239,240,241,242,243,244</sup>. Posiblemente el mecanismo que subyace en la insuficiente capacidad funcional es, además de un deficiente llenado ventricular, la inadecuada morfología del VD y su válvula tricúspide para soportar las altas presiones sistémicas y las alteraciones de la contractilidad. Otro de los motivos por lo que estos pacientes no tienen una capacidad funcional normal es la baja reserva cronotrópica o capacidad de incrementar la frecuencia cardiaca en el ejercicio. La frecuencia es, junto con el volumen latido, un factor fundamental para incrementar el gasto cardiaco necesario para acometer un el ejercicio físico. En nuestra serie la reserva cronotrópica fue reducida en más del 60% de los pacientes (Tabla 37). Otros autores señalan también este hecho en pacientes operados con TM o TS<sup>135,239,243,244</sup>. Los portadores de marcapasos tienen una reserva cronotrópica todavía más reducida. En nuestra serie, los pacientes sin marcapaso incrementaron la frecuencia un 83,7%, mientras que los portadores de marcapaso lo incrementaron solo 64,7% ( $p=0,00$  en el test de Mann Whitney). La capacidad funcional insuficiente y la escasa reserva cronotrópica son factores que justifican la frecuente intolerancia al ejercicio de estos pacientes.

Una capacidad funcional disminuida por ser debida a la presencia de lesiones residuales, cuya reparación podría mejorarla<sup>301</sup>. Otros autores<sup>302</sup> piensan que con la edad y los años de seguimiento, la capacidad funcional disminuye progresivamente, sin otra causa que lo justifique. Algunos autores<sup>303,304</sup> otorgan a la capacidad funcional capacidad predictora de muerte o ingreso hospitalario.

Una pregunta que plantean los familiares y pacientes si los pacientes operados con TM o TS deben o no hacer ejercicio físico, Dore<sup>305</sup> y Winter<sup>306</sup> consideran que los pacientes con VD sistémico y que mantienen una vida activa, deben hacer ejercicio pues mejora su tolerancia al esfuerzo. También Buys<sup>244</sup> cree que la vida activa tiene un efecto positivo en la capacidad funcional en el ejercicio. Otros autores<sup>289</sup> creen que el ejercicio aerobio es saludable en estos pacientes. Van der Bom<sup>307</sup> compara un grupo de pacientes que hace deporte con otro que no lo hace y observa que los deportistas tienen una mayor capacidad de ejercicio, menores niveles de BNP en sangre y aumenta la supervivencia libre de eventos.

En nuestra serie 4 (5%) de 84 pacientes sometidos a ergometría, presentaron arritmias durante la realización de la ergometría. Los cuatro tuvieron también arritmias tardías y en tres de ellos fueron taquiarritmias. Esta posible relación debe tenerse en cuenta como valor pronóstico de la ergometría en el campo de las arritmias.

Las lesiones residuales y sus reoperaciones son un factor de importante de mortalidad, arritmias e implante de marcapaso.



La incidencia de reoperación en nuestra serie fue de 12%, y se sitúa dentro de la reportada en la literatura en pacientes operados con TM o TS, y que oscila entre 1 y 13%<sup>10,42,53,116,133,172,308,309</sup> y entre 17 y 46%<sup>134,288,310,311</sup>. Al igual que en nuestra serie, en otras publicadas en la literatura<sup>116, 119,133</sup>, las reoperaciones se llevaron a cabo, en su mayoría, en los primeros años de evolución, tal como refleja nuestra curva libre de reoperación (Figura 47) y riesgo instantáneo de la misma (Figura 48). En estas curvas se produce un marcado descenso inicial, y una vez que estos pacientes alcanzan la edad adulta, es rara la reoperación y en ambas figuras la curva se hace más plana. En nuestra serie solo 2 (1,6%) de los 121 adultos, fueron reoperados.

Las causas de reoperación en nuestra serie son similares a las descritas en la literatura<sup>10,42,53,116,133,172,308,309</sup>; obstrucciones de venas cavas y venas pulmonares, seguidas a distancia por la CIA residual<sup>53,172</sup>, EP<sup>133</sup> y CIV residuales y válvula tricúspide. Actualmente para el cierre de la CIA, son preferibles los métodos percutáneos. Otras reoperaciones incluyen la cirugía de la válvula tricúspide<sup>10,72</sup> y la reparación de la raíz aórtica con técnicas conservadoras valvulares en pacientes que cursan con dilatación o aneurisma de la raíz aórtica<sup>312</sup>.

La mortalidad de la reoperación en los pacientes operados con TM o TS no es desdeñable. El grupo de Toronto<sup>116</sup> tiene una mortalidad del 11% y Wells<sup>35</sup> de 36%, mientras que otros autores no reportan mortalidad<sup>288,310</sup>. La mortalidad depende en gran medida del número de casos con obstrucción de venas pulmonares pues incluso en equipos con experiencia conlleva una alta mortalidad. Otra de las lesiones importantes es la combinación de obstrucción de venas pulmonares y de la vena cava inferior que requiere operación urgente<sup>313</sup>. En nuestra serie la mortalidad debida a la reoperación es alta: han fallecido 8 (40%) de 20 pacientes, incluidos 4 de 5 pacientes reoperados por obstrucción de venas pulmonares, 3 por obstrucción de cavas y 1 por cirugía tricuspidea. La reoperación ha influido importantemente en la evolución de nuestros pacientes y se ha constituido en factor de riesgo de mortalidad, desplazando la disfunción del VD sistémico y otros factores en orden de importancia. La reoperación aparece como causa determinante de la muerte tardía y la muerte súbita en nuestra cohorte.

En nuestro estudio hemos constatado como factores determinantes de reoperación, la TGA compleja, la cirugía previa al Mustard y lógicamente las lesiones residuales que son las causantes de la reoperación y en particular la obstrucción de cavas y venas pulmonares (Tabla 42). El impacto de estas variables sobre las curvas de supervivencia libre de reoperación, se observa en la Figura 49-53. La TGA compleja multiplica el riesgo de reoperación por 3,5 y las cirugías previas al Mustard, que en su mayoría se aplican a las TGA complejas, por 3. De forma evidente, las causas de la reoperación como la obstrucción de cavas y venas

pulmonares así como cualquier lesión residual, son factores de riesgo de reoperación.

En contraste con la reoperación quirúrgica, los métodos percutáneos apenas tienen mortalidad y se llevan a cabo en los últimos años de evolución. En nuestra serie llevamos a cabo procedimientos percutáneos en 15 pacientes (9%). La mayoría de los procedimientos percutáneos (12 de los 15) se llevaron a cabo en los últimos años de evolución, en la edad adulta ( $\geq 20$  años de seguimiento) como también se refleja en la curva de riesgo instantáneo de procedimiento percutáneo (Figura 55).

Las causas más frecuentes de los procedimientos percutáneos son las mismas que en la reoperación: la obstrucción de cavas y la CIA residual. Ya desde el año 1992<sup>308</sup> se inició la publicación de casos operados con TM en los que se resuelve la obstrucción de cavas con el implante de stents percutáneos<sup>314,315</sup>. Esta técnica permite la introducción de electrodos para marcapaso<sup>316</sup>, aunque alguno de los stents se pueden obstruir de nuevo<sup>212</sup>. Asgar<sup>317</sup> consigue incluso perforar con radiofrecuencia una obstrucción de cavas. En la obstrucción de venas pulmonares también se han llevado a cabo tratamiento percutáneos para solventarlo<sup>318</sup>. Desde el año 2001, se inició también el cierre de la CIA por métodos percutáneos de forma aislada o en combinación con la angioplastia en las obstrucciones venosas. La posición de la CIA residual frecuentemente no se sitúa en las posiciones habituales, lo que dificulta el cierre con métodos percutáneos.

Las obstrucciones de cavas (Figura 57) y las lesiones residuales (Figura 56) se asocian lógicamente a los procedimientos percutáneos, pues son causa de ellos.

Las lesiones residuales son, en nuestra experiencia, un importante mecanismo de mortalidad y morbilidad, incluso en los casos que no requieren intervención terapéutica. Ya en 1971<sup>319</sup>, en la Universidad de Los Ángeles, se detectó el primer caso de obstrucción de cavas y se achacó a retracción del parche por infección. Su incidencia es del 56% en la serie de Patel<sup>320</sup> en Michigan. En nuestra serie hemos detectado 94 pacientes (59,1%) con lesiones residuales, la mayoría de carácter leve y sin ocasionar síntomas (Tabla 40). Solo 35 (22%) fueron significativas y necesitaron algún tipo de actuación terapéutica.

La lesión residual más frecuente fue la obstrucción de venas cavas, en especial la superior, siendo en la mayoría de los casos de carácter leve. En nuestra estadística 37 (23%) tiene algún grado de obstrucción de cavas que se sitúa entre el 13 y 43% en los casos publicados en la literatura<sup>10,138,172,321</sup>. Bottega en Toronto<sup>322</sup>, usando métodos diagnósticos no ecocardiográficos, como la RM, detecta una incidencia del 43%.

La obstrucción de las venas pulmonares es una complicación menos frecuente pero muy grave porque ocasiona HP y alta mortalidad y morbilidad. Fue detectada por primera vez por el grupo londinense del Sick Children's Hospital en 1972<sup>323</sup>. Aunque la obstrucción de venas pulmonares está presente desde la misma operación con TM o TS, algunas veces la aparición clínica es tardía<sup>324</sup>. En nuestra estadística hemos tenido 8 casos (5%) con obstrucción de venas pulmonares, siendo la incidencia en la literatura de 3-18%<sup>138,308,313</sup>. La mortalidad es alta en las obstrucciones de venas pulmonares. En nuestra serie fallecieron 5 de los 8 pacientes, constituyéndose en factor de riesgo de muerte tardía, arritmia y taquiarritmia. El grupo de Toronto tiene una mortalidad de al menos 50%<sup>172</sup>. En los primeros años, el tratamiento habitual de la obstrucción de venas pulmonares, era la angioplastia quirúrgica con parche que conllevaba una alta mortalidad. Otra alternativa era la reconversión de la operación con TM a reparación anatómica con TJ y sin "banding" previo, aprovechando que el VI estaba preparado para las presiones sistémicas al cursar estos pacientes con HP<sup>325,326,327</sup>.

No es infrecuente que la CIA residual se asocie a la obstrucción venosa. Su existencia puede viabilizar el embolismo cerebral al introducir electrodos de marcapaso o para la ablación por lo que hay que cerrarla percutáneamente antes<sup>328</sup>. En nuestra serie, la incidencia de CIA residual es del 12%, exactamente igual que en la serie de Toronto <sup>172</sup>.

En casos de TGA con bajos gradientes entre VI (ventrículo subpulmonar) y arteria pulmonar se prefiere el Mustard o el Senning mejor que la técnica de Rastelli, pero alguno de estos gradientes se incrementaban con la edad y se manifestaban en el seguimiento tardío. En el grupo de Toronto 24 (19%) de 126 pacientes operados con TM, presentan gradientes pulmonares >10 mmHg, y 5 (4%) >25 mmHg<sup>172</sup>. En el grupo de Leiden<sup>36</sup> 9 (21%) de 42 pacientes con TM tenían gradientes >15 mmHg y 4 (9,5%) >30 mmHg.

En el estudio univariante de los factores relacionados con las lesiones residuales hemos detectado varios factores. El género (ser mujer) es un factor protector disminuyendo el riesgo de tener lesiones residuales (Tabla 44). Puede haber influido que en nuestro grupo de mujeres hay menos frecuencia de cirugía previa (3 de 57, 5,3%) que en los hombres (13 de 102, 12,7%). La cirugía previa al Mustard es un factor que multiplica el riesgo de lesión residual por 11 en el modelo multivariante (Tabla 45). Otros factores de riesgo de obstrucción venosa del parche intraauricular es la corta edad en la operación<sup>310,311,313</sup>.

En relación a los pacientes intervenidos con TM, comparados los operados con TJ (reparación anatómica), tienen una incidencia de lesiones residuales menor, pero una incidencia de reoperación similar. Hasta un 25% han necesitado ser

reoperados a lo largo de los primeros 15 años de evolución<sup>82,86,88</sup> con una mortalidad del 6-17%<sup>89,90</sup>. A diferencia de los operados con TM, los operados con TJ presentan lesiones residuales de los tractos de salida y válvulas sigmoideas en un 15% a los 15-20 años de evolución que incluye EP, insuficiencia pulmonar y dilatación de la raíz aórtica. Esta última es frecuente pero solo un 2-3% requiere reoperación a los 15 años de evolución<sup>82,85,94,98</sup>.

Los pacientes con TGACC y reparación fisiológica tienen mayor incidencia de reoperación que los pacientes con TGA operados con TM. Los pacientes con TGACC están libres de reoperación el 32% de los casos, el 47% si no hay conductos extracardíacos y el 21% si los hay a los 20 años de evolución<sup>107</sup>. En la Clínica Mayo hay una experiencia similar habiendo requerido reoperación el 41% de los pacientes a los 11 años de evolución<sup>105</sup>. Los pacientes con TGACC y reparación anatómica si tienen EP, la incidencia de reoperación es también más elevada que en los pacientes con TGA operados con TM. Las reoperaciones y procedimientos percutáneos en los pacientes con TGACC y reparación anatómica son frecuentes, alcanzando el 13 y 20% respectivamente en un seguimiento medio de 10-12 años<sup>111</sup>. Estos pacientes están libres de reoperación a los 9 años el 77%<sup>115</sup> y a los 20 años el 94% sin EP y 77% con EP<sup>111</sup>, y libres de reoperación y procedimientos percutáneos a los 10 años 71 y 77% respectivamente<sup>112,113</sup>.

LA TGA compleja es un factor de riesgo de muerte tardía reconocido universalmente<sup>35,36,39,116,171</sup>. En nuestra casuística fallecieron 7 (58%) de los 12 con TGA compleja multiplicando el riesgo por 3 en el modelo multivariante (Tabla 9). Pensamos que los posibles mecanismos que relaciona la TGA compleja con la muerte son: la HP debido al hiperaflujo, el bloqueo AV derivado de cierre de la CIV, la disfunción moderada/severa del VD por sobrecarga de volumen o presión y la insuficiencia tricúspide funcional o iatrogénica que puede asociarse al cierre de la CIV. En nuestra casuística la supervivencia a los 10 años fue de 93% en la TGA simple y solo 48% en la TGA compleja.

Por otro lado la TGA compleja es un determinante de reoperación (Figura 49), y multiplica su riesgo por 3,5 (Tabla 42).

Nuestros resultados en el modelo univariante y la de todos los autores coinciden en que la TGA compleja se asocia con la necesidad de haber llevado a cabo técnicas previas a la operación con TM, como el BH, o técnicas perioperatorias asociadas al Mustard. También se asocia a la HP (Tabla 47). El Rashkind, actúa como factor “protector”, ya que es menos necesario en las TGA complejas, porque cursan con mejor saturación de oxígeno en general gracias a la presencia de la CIV; el Rashkind implica que la TGA no puede ser compleja (efecto “protector” OR=0,15).

La relación de la TGA compleja con la necesidad de cirugía previa o perioperatoria obedece a la patología asociada, típica de las TGA complejas. En los primeros años de experiencia, era frecuente hacer un “banding” en los casos de TGA con CIV y posponer la operación de Mustard cuando el paciente fuera más mayor. La asociación con BH se explica a la necesidad de posponer la cirugía con TM hasta que el niño fuera algo mayor y asegurarse la oxigenación mediante la realización del BH sobretodo en casos con EP o “banding” previo y marcada cianosis. Lógicamente y debido a su complejidad, la edad en la operación, el tiempo mediano de extracorpórea y de clampaje aórtico son mayores que en la TGA simple (Tabla 47).

La asociación existente entre la TGA compleja y la HP obedece a la mayor edad del paciente en el momento de la operación y a la presencia de CIV e hiperaflujo pulmonar.

De los 159 pacientes estudiados, 7 (4,4%) cursaron con HP (Tabla 46). No incluimos en este grupo los pacientes con obstrucción de venas pulmonares e HP. Nuestra definición de HP es la extraída del artículo de Puley del grupo de Toronto<sup>161</sup> que la define como presión sistólica en arteria pulmonar >70% de la sistémica medido mediante cateterismo o ecocardiografía y engloba a los Mustard Paliativos. La incidencia de HP en la literatura oscila entre 2-19%<sup>53,131,172,293,329</sup>. Yehya<sup>252</sup> observa que la incidencia es mayor en mujeres. En los adolescentes y adultos la incidencia de la HP en pacientes operados con TM y TS puede alcanzar 27%<sup>284</sup>, y Roos-Hesselink<sup>134</sup> en un estudio prospectivo de 91 Mustard revisados a los 14 y 25 años después de la operación, observa que la incidencia de la HP pasa del 3% al 18%. No tenemos en nuestra serie datos evolutivos de la HP, pero de los 121 pacientes que han alcanzado la edad adulta (seguidos  $\geq 20$  años) en nuestra serie, solo una mujer (0,8%) presentó HP.

Los pacientes con HP tienen mal pronóstico y la mortalidad es alta: 28-38%<sup>53,172</sup> a corto plazo. En nuestra serie fallecen 6 de los 7 (Tabla 46), incluyendo los dos pacientes con Mustard paliativo. Los 6 fallecieron a los 6,5 años de promedio (0,5-16,6).

En nuestra experiencia, la HP aparece como factor de riesgo de mortalidad (Tabla 9), disfunción del VD moderado/severo diagnosticado con ecocardiografía (Tabla 30) y la IT moderada/severa tardía (Tabla 33). Se asocia también a las clases funcionales III y IV de la NYHA (Tabla 38) y a la TGA compleja (Tabla 47 y 48).

La HP se asocia con la TGA compleja por otros mecanismos distintos al hiperaflujo, típico de la TGA compleja. Hay casos con TGA simples que operadas en los primeros días de vida desarrollan HP en el postoperatorio tardío<sup>11</sup>, siendo la

TGA una de las cardiopatías con más riesgo de desarrollar HP arteriolar. Un estudio microscópico de los pulmonares en 106 pacientes con TGA reveló lesiones hipertensivas arteriolares precoces. Estas lesiones arteriolares se acompañaban de una total normalidad de las venas pulmonares, indicando que hay otros mecanismos diferentes a la congestión pasiva venosa, secundaria a una posible disfunción del VD. Estos pacientes pueden presentar una HP fija al final del primer año de evolución<sup>330,331</sup>. También Wagenvoort<sup>332</sup> en Leiden, en pacientes con TGA y CIV, observa una importante hipertrofia de la capa media arteriolar pulmonar en la biopsia pulmonar.

Sin embargo, es más difícil de justificar que la HP provoque disfunción del VI subpulmonar ya que este, y debido a su morfología izquierda está preparado para soportar presiones sistémicas.

El tratamiento farmacológico de la HP con vasodilatadores pulmonares logra importante mejoría en estos pacientes<sup>252</sup>. La HP puede cursar desapercibida, por esta razón hay que sospecharla siempre, y si se objetiva, debe ser tratada con vasodilatadores pulmonares.

Lindesmit<sup>62,136</sup> propuso llevar a cabo la técnica de Mustard sin cierre de la CIV en los casos con HP severa, denominando a esta técnica Mustard paliativo. Lo hizo en 10 pacientes en los que no tuvo mortalidad y solo mínima morbilidad. Byrne<sup>333</sup> del grupo Children's Hospital de Londres lleva a cabo el Mustard paliativo en 23 casos sin mortalidad, mejorando la clínica sustancialmente. El efecto inmediato es un importante descenso de la cianosis y una mejor tolerancia al esfuerzo. Burkhart<sup>334</sup> en la Clínica Mayo en 28 pacientes con TGA e intensa cianosis (saturación media O<sub>2</sub> 65%) y grado funcional NYHA III-IV en el 95% de los casos, observa que el Mustard paliativo tiene una mortalidad del 21%, pero a los 8.3 años de seguimiento la saturación de O<sub>2</sub> se elevó a 88% y sobrevivieron a los 5, 10, and 15 años respectivamente el 84%, 64%, y 54%. También mejoró la clase funcional de la NYHA. 94% de los 17 supervivientes tardíos están en clase funcional I o II de la NYHA. Mair<sup>335</sup> alertó sobre no indicar cirugía correctora incluyendo el cierre de la CIV en pacientes con hematocritos elevados, pues ocasiona una gran viscosidad en la sangre y por tanto un aumento de la resistencia pulmonar, siendo un fenómeno corregible con la operación con TM, incluyendo el cierre de la CIV.

Hoy día el mismo concepto se aplica a la corrección anatómica con TJ, dejando la CIV abierta en casos con HP severa. Se trata del Jatene paliativo. Sharma<sup>336</sup> en 10 pacientes con TGA simple con HP, en 4 realiza TJ y fallecen 3, y en 6 TS y no fallece ninguno, concluyendo que el VI morfológico está mejor preparado que el VD para soportar las altas presiones de la HP. Lei<sup>337</sup> observa en 21 casos con TGA CIV e HP fija que el Jatene paliativo tiene una mortalidad del 14% pero que en el 44% regresó la HP pudiéndose cerrar la CIV o la fenestración del tabique en 8.

Talwar<sup>338</sup> realiza el Jatene paliativo en 6 pacientes sin mortalidad dejando la CIV abierta o fenestrándola.

Finalmente la asistencia circulatoria es una alternativa como puente al trasplante cardiaco en aquellos casos con la HP que contraindica el trasplante cardiaco en un primer momento, pero permite el descenso de resistencias pulmonares y posterior realización del mismo<sup>253</sup>.

Finalmente, en la Tabla 50 exponemos una síntesis de las asociaciones de variables.

## SÍNTESIS DE FACTORES DE RIESGO O PROTECCIÓN

### Tabla 50

#### De la muerte tardía (n=35)

TGA compleja  
 Obstrucción de venas pulmonares  
 CIA residual\*  
 Hipertensión pulmonar  
 Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía (Tiempo dependiente)  
 Reoperación (Tiempo dependiente)

#### De la muerte súbita (n=14)

Disfunción VD moderada/severa por ecocardiografía (Tiempo dependiente)  
 Reoperación (Tiempo dependiente)

#### De la arritmia tardía (n=103)

Arritmia en el postoperatorio  
 IT moderada/severa en el postoperatorio  
 Obstrucción venas pulmonares  
 Lesión residual

#### De la arritmia activa (n=44)

Arritmia en el postoperatorio  
 IT moderada/severa en el postoperatorio  
 Obstrucción de cavas  
 Obstrucción de venas pulmonares  
 Procedimiento percutáneo

#### Implante de marcapaso (n=19)

Arritmia en el postoperatorio  
 CIA residual  
 EP moderada/severa  
 Procedimiento percutáneo

#### Disfunción del VD sistémico por ecocardiograma (n=24)

IT moderada/severa en el postoperatorio  
 Hipertensión pulmonar

#### IT moderada/severa tardía por ecocardiograma (n=28)

IT moderada/severa en el postoperatorio  
 Hipertensión pulmonar

*\* Factor "protector" (reduce el riesgo o frecuencia)*



<b>SÍNTESIS DE FACTORES DE RIESGO O PROTECCIÓN</b> <b>Tabla 50 (Continuación)</b>	
<b>Clase funcional III y IV NYHA (n=4)</b>	
	Hipertensión pulmonar
<b>Capacidad funcional (n=90)</b>	
	Género (mujer)*
<b>Reoperación (n=20)</b>	
	TGA compleja
	Cirugía previa
	Obstrucción de cavas
	Obstrucción venas pulmonares
	Lesión residual
<b>Procedimiento percutáneos (n=15)</b>	
	Obstrucción de cavas
	Lesión residual
<b>Lesiones residuales (n=94)</b>	
	Género (mujer)*
	Cirugía previa
<b>TGA compleja (n=12)</b>	
	Rashkind*
	Blalock Hanlon
	Cirugía previa
	Cirugía cardiaca perioperatoria
	Hipertensión pulmonar
<b>Hipertensión pulmonar (n=7)</b>	
	TGA compleja
	Rashkind*
* Factor "protector" (reduce el riesgo o frecuencia)	

## Limitaciones y ventajas de este estudio

---

Una limitación de este trabajo es, la propia de los estudios retrospectivos, no haber sido diseñados de forma prospectiva; su limitación viene determinada en la recogida de los datos de las variables, ya que estos pueden que no consten en las historias clínicas o que los pacientes no hayan acudido a las revisiones o que el seguimiento se haya realizado en otro hospital diferente al (HURC).

Otro punto débil corresponde que al ser un periodo de tiempo tan prolongado, los métodos de exploración y diagnóstico han ido cambiando, como consecuencia del desarrollo tecnológico de la medicina en este tiempo; y los datos obtenidos en el seguimiento pueden proceder de técnicas de exploración diferentes.

Sin embargo consideramos que esta limitación propia de los trabajos retrospectivos esta mitigada en el presente estudio debido a que: 1) La mayoría de los casos, en concreto los seguidos en el HURC, han sido sometidos con carácter prospectivo a un protocolo estricto de seguimiento en los últimos años, aplicando una metodología uniforme y estricta. 2) Se ha logrado un seguimiento completo en el 96% de los pacientes ya que solo 5 pacientes (3,1%) no tuvieron seguimiento completo. 3) Son los mismos profesionales los que revisan la evolución de estos pacientes tanto en la edad infantil como en la edad adulta, manteniendo criterios lógicamente uniformes. 4) La selección de la cohorte de pacientes, objetivo de este estudio, está determinada exclusivamente por el periodo de la operación con el objeto de tener un seguimiento de larga evolución, y no por otros factores que pueden ocasionar una selección sesgada de pacientes. Así ocurre en aquellos trabajos en los que el estudio se limita a los pacientes que después de la adolescencia acuden a las unidades de cardiología de adultos por voluntad propia, excluyendo a los pacientes que no acuden a dichas unidades<sup>117</sup>.

Otra de las limitaciones es la valoración subjetiva de la función del VD por ecocardiografía transtorácica como método de rutina anual en el seguimiento, y la ausencia de estudios sobre la variabilidad de los observadores<sup>339,340</sup>. Pero la valoración subjetiva ecocardiográfica era la única técnica disponible a lo largo de todo el periodo de evolución. Ninguna de las actuales técnicas de RM existía en los primeros años.

Otra limitación del presente estudio es considerar las lesiones residuales y la HP como variables previas al inicio de la evolución de estos pacientes, ya que es posible que alguna de ellas y en algún paciente, tenga un carácter evolutivo y se hayan constituido en variables tiempo al evento. También es una limitación la carencia de datos evolutivos en algunas variables tiempo al evento, que limita las

posibilidades del análisis comparativo de este grupo respecto a las variables pre o peri-operatorias.

Otra de las limitaciones del presente estudio es que no incluye la valoración sofisticada de la calidad de vida en que la impresión subjetiva del paciente ha sido superada por el desarrollando de índices o scores como el test "SF-36"<sup>341</sup> y el "Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory Testing Study Consortium"<sup>342</sup>, que abarcan datos en muchos campos como el psicológico, laboral, de actividad física, deporte, desarrollo psicomotriz, aprendizaje, etc. Dada la dispersión y dificultad de localización de los pacientes hemos restringido la valoración de la calidad de vida a la presencia o no de síntomas, al estar o no medicado farmacológicamente y a la clasificación funcional de la NYHA, sencilla de llevar a cabo.

El estudio tiene como punto más fuerte, el tratarse de una de las series publicadas en la literatura con mayor número de pacientes, y la segunda con el seguimiento más largo (30 años). Otros aspectos positivos son que se consiguió un seguimiento completo en 96% de los pacientes después de 30 años y que la mayoría de esta cohorte de pacientes supera los 18-20 años de seguimiento, lo que nos permite observar la evolución de las variables en la edad infantil, adolescencia y en la del adulto.

Otro aspecto fuerte del estudio consiste en que a todos los pacientes se les practicó la misma técnica quirúrgica (TM), en el mismo centro hospitalario (HURC), y realizada por el mismo equipo quirúrgico. Una ventaja adicional consiste en que, el seguimiento fue realizado por el mismo equipo de cardiólogos, tanto cuando el paciente se encontraba en la edad pediátrica, adolescente y adulta. Este hecho le confiere uniformidad de criterios en la evaluación de las variables.



## 6. Conclusiones

---

1. Tras treinta años de seguimiento, la gran mayoría de los pacientes con Trasposición de Grandes Arterias e intervenidos con la Técnica de Mustard están vivos, con sensación subjetiva de bienestar, asintomáticos, en clase funcional I-II de la NYHA y sin precisar ningún tipo de tratamiento farmacológico. Sin embargo presentan una disminución de la capacidad funcional y de la reserva cronotrópica.
2. La tasa de mortalidad tardía acumulada a lo largo de estos años es baja (22%), siendo la principal causa la súbita. Son factores de riesgo de muerte, la disfunción del ventrículo derecho sistémico, la presencia de lesiones residuales (obstrucción de venas pulmonares) y su tratamiento invasivo (reoperación), la hipertensión pulmonar y la trasposición compleja. Las arritmias no fueron un factor determinante de mortalidad
3. La incidencia de arritmia cardíaca es muy alta (68%) en un seguimiento a largo plazo; apareciendo como arritmias más frecuentes la disfunción del nodo sinusal y las taquiarritmias del tipo flutter o fibrilación auricular. Factores de riesgo con significación estadística, para padecer arritmias cardíacas y/o necesitar implante de marcapaso durante el seguimiento fueron: lesiones residuales y la presencia de arritmias e insuficiencia tricuspídea significativa en el postoperatorio inmediato. La disfunción ventricular no fue un factor significativo para presentar arritmias.
4. La disfunción del ventrículo derecho sistémico moderada o severa se produjo en pocos pacientes (15%), pero su incidencia se incrementa marcadamente durante los últimos años de seguimiento. La disfunción ventricular es un factor determinante de muerte tardía pero no de arritmias. Factores de riesgo significativos para padecer disfunción del ventrículo derecho sistémico fueron: la hipertensión pulmonar, y la presencia de insuficiencia tricúspide en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, no se ha encontrado correlación estadística significativa entre la disfunción ventricular y la insuficiencia tricúspide tardía.
5. Las lesiones residuales son frecuentes (60%), aunque en su mayoría leves. Destacan la obstrucción de cavas y venas pulmonares, la comunicación interauricular y la estenosis pulmonar. Pocos pacientes (22%), precisaron algún tipo de procedimiento quirúrgico o percutáneo para tratar las lesiones residuales. Las lesiones residuales y la reoperación son factores de riesgo de mortalidad y arritmias. Sin embargo los procedimientos percutáneos no conllevan mortalidad. La reoperación se asocia a la trasposición compleja y a la realización de cirugía previa al Mustard.

6. En los pacientes adultos, la incidencia y el riesgo instantáneo de muerte, muerte súbita, arritmia, taquiarritmia y reoperación es menor que en la etapa infantil o de la adolescencia. Sin embargo es mayor la incidencia y riesgo instantáneo de implante de marcapaso y disfunción ventricular sistémica. El tratamiento invasivo de las lesiones residuales más frecuente en la etapa infantil y del adolescente fue la reoperación, y en la edad adulta los procedimientos percutáneos.
7. La presencia de hipertensión pulmonar, representa un signo de mal pronóstico, y es un factor determinante de mortalidad, disfunción ventricular e insuficiencia tricúspide. Se asocia a pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA y a la transposición compleja.
8. La transposición compleja es un factor determinante de muerte y se asocia a la hipertensión pulmonar, y necesidad de realizar cirugía adicional pre y peri-operatoria.
9. La morbilidad y mortalidad de los pacientes operados con técnica de Mustard, se sitúa en un lugar intermedio entre los operados con la técnica de Jatene que presentan el mejor pronóstico, y los pacientes con transposición congénitamente corregidos sometidos a operaciones de corrección fisiológica, en los que el pronóstico sería peor.

## 7. Bibliografía

---

1. Villagrà F. Web de las Cardiopatías congénitas. [Internet]. Fecha inicio 25/04/98. Actualizado 22/05/2011. Citado el 25/11/15. Disponible en:<http://www.cardiopatiascongenitas.net>.
2. Keith JD, Rowe RD and Vlad P. Heart Disease in Infancy and Childhood. 2d ed. The Macmillan Company, New York; 1967
3. Cullum LM. The Natural History of Children with Transposition of the Great Vessels. (M.D. Thesis). (Cleveland, Ohio): Case Western Reserve University School of Medicine; 1967
4. Blalock A and Hanlon CR. Interatrial septal defect: Its experimental production under direct vision. Surg Gynec Obstet. 1948; 87: 183-187
5. Love BA, Mehta D, Fuster VF. Evaluation and management of the adult patient with transposition of the great arteries following atrial level (Senning or Mustard) repair. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:454-467
6. Ankeney JL and O'Grady TJ. The treatment of transposition of the great vessels. Ann Thorac Surg. 1968; 5:262-276
7. Yacoub MH, Radley-Smith R and Hilton CJ. Anatomical correction of complete transposition of the great arteries and ventricular septal defect in infancy. British Medical Journal. 1976; 1: 1112-1114
8. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics. Circulation. 1969; 40: 237-262
9. Furuta N, Luhmer I, Oelert H. Clinical experience with atrial inversion using a Gore-Tex baffle in 52 cases of transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg. 1985; 40:50-56
10. Myridakis DJ, Ehlers KH, Allen Engle M. Late follow up after venous switch operation (Mustard procedure) for simple and complex transposition of the great arteries. Am J Cardiol. 1994; 74: 1030-1036
11. Ferencz C. Transposition of the great vessels; pathophysiologic considerations based upon a study of the lungs. Circulation. 1966; 33: 232-241
12. Kirklin JW, Barratt-Boyes B, editors. Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993
13. Park SC, Neches WH, Mathews RA, Fricker FJ, Beerman LB, Fischer DR, Lenox CC, Zuberbuhler JR. Hemodynamic function after the Mustard operation for transposition of the great arteries. Am J Cardiol. 1983; 51:1514-1519
14. Sansa M, Tonkin IL, Bargeron LM Jr, Elliott LP. Left ventricular outflow tract obstruction in transposition of the great arteries: an angiographic study of 74 cases. Am J Cardiol. 1979; 44: 88-95
15. Stewart S, Harris PJ, Manning J. The midterm and long-term results of the Mustard operation in patients with transposition of the great vessels and dynamic left ventricular outflow tract obstruction. Ann Thorac Surg. 1986;41:272-275

16. Blalock A, Hanlon CR. The surgical treatment of complete transposition of the aorta and the pulmonary artery. *Surg Gynecol Obstet.* 1950; 9:1-15
17. Villagrà F, Gutiérrez J, Sim es LC, Díez JI, Gómez R, Pérez de León J, Brito JM. Atriseptectom  de Blalock-Hanlon: Una técnica a extinguir? (I) En la trasposición de grandes arterias. *Rev Esp Cardiol.* 1984; 37:60-66
18. Behrendt DM, Kirsh MM, Orringer MB, Perry B, Sigmman J, Stern A, Sloan H. The Blalock-Hanlon procedure. A new look at an old operation. *Ann Thorac Surg.* 1975;20:424-432
19. Muller WH and Dammann JF. The treatment of certain congenital malformations of the heart by creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow. *Surg Gynec Obstet.* 1952; 95:213-219
20. Helmsworth JA, Kaplan S, Keirle A M and Jones DV. Results of palliative and curative operations for transposition of aorta and pulmonary artery. *Circulation* 1964; 29:(Suppl.): 114-118.
21. Trusler GA, Mustard WT. A method of banding the pulmonary artery for large isolated ventricular septal defect with and without transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 1972;13:351-355
22. Stark J, Tynan M, Tatoes CJ, Aberdeen E, Waterston DJ. Banding of the pulmonary artery for transposition of the great arteries and ventricular septal defect. *Circulation.* 1970;41(5 Suppl):II 116-122.
23. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet.* 1977; 18:1275-1278.
24. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA* 1945; 128:189-202
25. de Leval M, McKay R, Jones M, et al. Modified Blalock-Taussig shunt: use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81:112-119.
26. Villagrà F, Gómez R, Gutiérrez J, Sánchez PA, Brito JM. Trasposición compleja de grandes vasos. Técnica quirúrgica y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 1982; 35:51-55
27. Locatelli G, Alfieri O, Bernardi M, Di Benedetto G, Vanini V, Villani M, Tiraboschi R, Parenzan L. Risultati precoci e tardivi della chirurgia palliativa nella trasposizione completa delle grandi arterie. *G Ital Cardiol.* 1979;9:715-722.
28. Albert HM. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surg Forum.* 1955;5:74-77
29. Baffes T G. A new method for surgical correction of transposition of the aorta and pulmonary artery. *Surg Gynec Obstet.* 1956; 102:227-33
30. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery.* 1959; 45:966-980.
31. Quagebeur JM, Rohmer J, Brom AG and Tinklenberg J. Revival of the Senning operation in the treatment of transposition of the great arteries. *Thorax.* 1977; 32: 517-524.



32. Hagler J, Ritter DG, Mair DD, Davis GD, McGoon DC. Clinical, angiographic assessment of late results after Mustard operation. *Circulation*. 1978; 57: 1214-1220
33. Marx GR, Hougén TJ, Norwood WI, Fyler DC, Castaneda AR, Nadas AS. Transposition of the great arteries with intact ventricular septum. Results of Mustard and Senning operations in 123 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1:476-483
34. Stark J and de Leval M. Baffle Obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1986; 41:231-232
35. Wells WJ, Blackstone E. Intermediate outcome after Mustard and Senning procedures: A study by the Congenital Heart Surgeons Society. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2000;3:186-197
36. Helbing WA, Hansen B, Otterkamp J, Rohmeyer J, Chin JG, Brom AB, Quaegebeur JM. Long term results of atrial correction for transposition of the great arteries. Comparison of Mustard and Senning operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 108: 363-372
37. Mahony L, Turley K, Ebert P, Heymann MA. Long-term results after atrial repair of transposition of the great arteries in early infancy. *Circulation*. 1982; 66: 253-258
38. Turley K, Ebert PA. Transposition of the great arteries in the neonate: failed balloon atrial septostomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985;26:564-567
39. Deanfield J, Camm J, Macartney, Cartwright T, Douglas J, Drew J, de Leval M, Stark J. Arrhythmias and late mortality of Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries: an 8 year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 96: 569-576
40. Khairy P, Landzberg MJ, Lambert J, O'Donnell CP. Long-term outcomes after the atrial switch for surgical correction of transposition: a meta-analysis comparing the Mustard and Senning procedures. *Cardiol Young*. 2004;14:284-292
41. Von Segesser LK, Senning A, Turina MI. Atrial repair for transposition of the great arteries: current approach in Zurich based on 24 years of follow up. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: Supl 2-185-189
42. Sarkar D, Bull C, Yates R, Weight D, Cullen S, Gewillig M, Clayton R, Tunstall A., Deanfield J. Comparison of long term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation*. 1999; 100:II-176-181
43. Genoni M, von Segesser L, Wilhelm M, Arbenz U, Turina M. 32 years of Senning's correction for transposition of the great vessels. *Swiss Surg*. 1996; (Suppl 1): 32-35
44. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, Albert DC, Goncalves A, Murtra M, Casaldaliga J. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005; 91:652-656
45. Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, Fowler R, Kidd L. The surgical management of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964; 48: 953-958.

46. Bove EL. Senning's procedure for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 1987;43:678-680.
47. Waldhausen JA, Pierce WS, Park CD, Rashkind WJ, Friedman S: Physiologic correction of transposition of the great arteries: Indications for and results of operation in 32 patients. *Circulation* 1971; 43: 738-747
48. Danielson GK, Mair DD, Ongley PA, Wallace RB and McGoon DC. Repair of transposition of the great arteries by transposition of venous return: Surgical considerations and results of operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971; 61:96-103.
49. Breckenridge IM, Stark J, Bonham-Carter RE, Oelert H, Graham GR, Waterston DJ. Mustards operation for transposition of the great arteries: Review of 200 cases. *Lancet* 1972; 1: 1140-1142
50. Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, Neutze JM and Lowe JB. Results over a ten year period of palliation followed by corrective surgery for complete transposition of the great arteries. *Circulation* 1972; 45: 1251-1258
51. Quaegebeur JM, Brom AG. The trousers-shaped baffle for use in the Mustard operation. *Ann Thorac Surg.* 1978;25:240-242
52. Coto EO, Norwood WI, Lang P, Castaneda AR. Modified Senning operation for treatment of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 78:721-729.
53. Wilson NJ, Clarkson PM, Barratt-Boyes B, Calder AL, Whitlock RML, Easthope RN, Neutze JM. Long term outcome after Mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up. *J. Am Coll Cardiol.* 1998; 32:758-765
54. Wittig JH, de Leval MR, Stark J. Intraoperative mapping of atrial activation before, during and after the Mustard operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977; 73:1-13
55. Lewis AB, Lindesmith GG, Takahashi M, Stanton RE, Tucker BL, Stiles QR, Meyer BW. Cardiac rhythm following the Mustard procedure for transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73:919-926
56. Saúl J, Brito JM, Pérez de León J, Villagrà F, Sánchez PA, Gómez R, López Checa S, Soria P, Maitre MJ, Quero C. Discordancia ventriculo-arterial con tabique íntegro. Nuestra experiencia quirúrgica. *Rev Esp Cardiol.* 1985;38:2792-82
57. Rashkind WJ and Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 991-992
58. Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR, Lenox CC, Mathews RA, Fricker FJ, Zoltun RA. Clinical use of blade atrial septostomy. *Circulation.* 1978;58:600-606.
59. Herraiz JI, Bermúdez R, Mullins CE, Merino G, Vellibre D, Villagrà F, Flores JC, Quero M. Atrioseptostomy with blade catheter. Initial experience in 12 children. *Rev Esp Cardiol.* 1985;38:38-45.
60. Lang P, Freed MD, Bierman FZ, Norwood WI Jr, Nadas AS. Use of prostaglandinE1 in infants with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Am J Cardiol.* 1979;44:76-81.

61. Balderman SC, Athanasuleas CL, Anagnostopoulos CE. The atrial baffle operation for transposition of the great arteries. A review of 591 reported cases. *Ann Thorac Surg.* 1974;17:114-121.
62. Lindesmith GG, Stiles QR, Tucker BL, Gallaher ME, Stanton RE, Meyer BW. The Mustard operation as a palliative procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;63:75-80.
63. Idriss FS, DeLeon SY, Nikaidoh H, Muster AJ, Paul MA, Newfeld EA, Albers W. Resection of left ventricular outflow obstruction in d-transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74:343-351.
64. Schmid FX, Morales M, Stark J. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in TGA: Treatment With LV-to-PA Valved Conduit. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:201-204
65. Rastelli GC, Wallace R B and Ongley P A. Complete repair of transposition of the great arteries with pulmonary stenosis: A review and report of a case corrected by using a new surgical technique. *Circulation.* 1969;39:83-95
66. Villagra F, Quero-Jimenez M, Maitre-Azcarate MJ, Gutierrez J, Brito JM. Transposition of the great arteries with ventricular septal defects. Surgical considerations concerning the Rastelli operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:1004-1011.
67. Kreutzer C1, De Vive J, Oppido G, Kreutzer J, Gauvreau K, Freed M, Mayer JE Jr, Jonas R, del Nido PJ. Twenty-five-year experience with rastelli repair for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120:211-223
68. Lecompte Y, Neveux JY, Leca F, Zannini L, Tu TV, Dubois Y, Jarreau MM. Reconstruction of the pulmonary outflow tract without prosthetic conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84:727-733
69. Nikaidoh H.  
Aortic translocation and biventricular outflow tract reconstruction. A new surgical repair for transposition of the great arteries associated with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:365-372.
70. Alvarez-Diaz F, Brito JM, Cordovilla G, Perez de Leon J. Complete transposition of the great vessels associated with patent ductus or aortic coarctation: Blalock-Hanlon and retroesophageal approach of the ductus through right thoracotomy. *Ann Surg.* 1973;178:800-802
71. Vogel M, Freedom RM, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Complete transposition of the great arteries and coarctation of the aorta. *Am J Cardiol.* 1984;53:1627-1632.
72. Carrel T, Pfammatter JP. Complete transposition of the great arteries: surgical concepts for patients with systemic right ventricular failure following intraatrial repair. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:224-227.
73. Scherptong RW, Vliegen HW, Winter MM, Holman ER, Mulder BJ, van der Wall EE, Hazekamp MG. Tricuspid valve surgery in adults with a dysfunctional systemic right ventricle: repair or replace? *Circulation* 2009;119:1467-1472

74. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, de Souza LC, Neger F, Galantier M, Souza JE. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels: a preliminary report. *Arq Bras Cardiol* 1975; 28: 461-464
75. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LCB, Neger F, Galantier M and Sousa JEM. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1976; 72, 364-370
76. Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, Jarreau MM, Bex JP, Tu TV, Neveux JY. Anatomic correction of transposition of the great arteries. A new technique without use of prosthetic conduit. *J. Thorac Cardivasc Surg.* 1981; 82: 629-631
77. Williams WG, Freedom RM, Culham G, Duncan WJ, Olley PM, Rowe RD, Trusler GA. Early experience with arterial repair of transposition. *Ann Thorac Surg.* 1981;32:8-15
78. Bical O, Hazan E, Lecompte Y, Fermont L, Karam J, Jarreau MM, Tran Viet T, Sidi D, Leca F, Neveux JY. Anatomic correction of transposition of the great arteries associated with ventricular septal defect: midterm results in 50 patients. *Circulation.* 1984;70:891-897
79. Yacoub M, Bernhard A, Lange P, Radley-Smith R, Keck E, Stephan E, Heintzen P. Clinical and hemodynamic results of the two-stage anatomic correction of simple transposition of the great arteries. *Circulation.* 1980;62:1190-196.
80. Maitre MJ, Quero-Jiménez M., Bermúdez R., Herraiz I., Villagrà F., Pérez-Matínez V. Transposition of the great arteries (TGA): Ventriculo-arterial discordance; morphology and function relevant to anatomic correction. *Ped. Cardiol.* 1983; 4 (Suppl. 1): 43-50.
81. Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colon SD, Sanders SP, Lang P. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: Anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg.* 1984; 38:438-443.
82. Lalezari S, Bruggemans EF, Blom NA, Hazekamp MG. Thirty year experience with the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:973-979.
83. Fricke TA, d'Udekem Y, Richardson M, Thuys C, Dronavalli M, Ramsay JM, Wheaton G, Grigg LE, Brizard CP, Konstantinov IE. Outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: 25 years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:139-145
84. Rodríguez Puras MJ, Cabeza-Letrán L, Romero-Vazquianez M, Santos de Soto J, Hosseinpour R, Gil Fournier M, Alvarez Madrid A, González A, Pérez P, Gallego P. Mid-term morbidity and mortality of patients after arterial switch operation in infancy for transposition of the great arteries. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:181-188.
85. Lo Rito M, Fittipaldi M, Haththotuwa R, Jones TJ, Khan N, Clift P, Brawn WJ, Barron DJ. Long-term fate of the aortic valve after an arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1089-1094
86. Manso PH, Amaral FT, Júnior TJ, Jurca MC, Haddad J, Vicente WV, Sgarbieri RN, Carmona F. Outcomes of Patients after Arterial Switch Operation: 18 Years of Experience in a Single Medium-Volume Center. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36: 1657-1661
87. Kempny A, Wustmann K, Borgia F, Dimopoulos K, Uebing A, Li W, Chen SS, Piorkowski A, Radley-Smith R, Yacoub MH, Gatzoulis MA, Shore

- DF, Swan L, Diller GP. Outcome in adult patients after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2013;167:2588-2593
88. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhé PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:32-36.
  89. Raju V, Burkhart HM, Durham LA 3rd, Eidem BW, Phillips SD, Li Z, Schaff HV, Dearani JA. Reoperation after arterial switch: a 27-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:2105-2112.
  90. Mavroudis C, Stewart RD, Backer CL, Rudra H, Vargo P, Jacobs ML. Reoperative techniques for complications after arterial switch. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1747-1754
  91. De Praetere H, Vandesande J, Rega F, Daenen W, Marc G, Eyskens B, Heying R, Cools B, Meyns B. 20 years of arterial switch operation for simple TGA. *Acta Chir Belg.* 2014;114:92-98
  92. Marino BS, Wernovsky G, McElhinney DB, Jawad A, Kreb DL, Mantel SF, van der Woerd WL, Robbers-Visser D, Novello R, Gaynor JW, Spray TL, Cohen MS. Neo-aortic valvar function after the arterial switch. *Cardiol Young.* 2006;16:481-489
  93. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation.* 2004;110(Suppl 1):II 128-132
  94. Losay J, Touchot A, Capderou A, Piot JD, Belli E, Planché C, Serraf A. Aortic valve regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries: incidence, risk factors, and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2057-2062
  95. Lange R, Cleuziou J, Hörer J, Holper K, Vogt M, Tassani-Prell P, Schreiber C. Risk factors for aortic insufficiency and aortic valve replacement after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:711-717
  96. Jhang WK, Shin HJ, Park JJ, Yun TJ, Kim YH, Ko JK, Park IS, Seo DM. The importance of neo-aortic root geometry in the arterial switch operation with the trap-door technique in the subsequent development of aortic valve regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:794-799.
  97. Co-Vu JG, Ginde S, Bartz PJ, Frommelt PC, Tweddell JS, Earing MG. Long-term outcomes of the neo-aorta after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1654-1659
  98. van der Bom T, van der Palen RL, Bouma BJ, van Veldhuisen SL, Vliegen HW, Konings TC, Zwinderman AH, Blom NA, Koolbergen DR, Hazekamp MG, Mulder BJ. Persistent neo-aortic growth during adulthood in patients after an arterial switch operation. *Heart.* 2014;100:1360-1365
  99. Koolbergen DR, Manshanden JS, Yazdanbakhsh AP, Bouma BJ, Blom NA, de Mol BA, Mulder BJ, Hazekamp MG. Reoperation for neo-aortic root pathology after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:474-479
  100. Legendre A, Losay J, Touchot-Koné A, Serraf A, Belli E, Piot JD, Lambert V, Capderou A, Planche C. Coronary events after arterial switch

- operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II 186-190
101. Thorne SA. Congenitally corrected transposition of the great arteries. En: Warnes CA, editor. *Adult congenital heart disease*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 76-86.
  102. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J*. 1995;74:57-59
  103. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, Connolly HM, Davidson WR, Dellborg M, Foster E, Gersony WM, Gessner IH, Hurwitz RA, Kaemmerer H, Kugler JD, Murphy DJ, Noonan JA, Morris C, Perloff JK, Sanders SP, Sutherland JL. Longterm outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:255-261
  104. Anderson RC, Lillehei CW, Lester RG. Corrected transposition of the great vessels of the heart: a review of 17 cases. *Pediatrics*. 1957;20:626-646.
  105. Biliciler-Denktaş G, Feldt RH, Connolly HM, Weaver AL, Puga FJ, Danielson GK. Early and late results of operations for defects associated with corrected transposition and other anomalies with atrioventricular discordance in a pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;122:234-241.
  106. Hraska V, Duncan BW, Mayer JE Jr, Freed M, del Nido PJ, Jonas RA. Long-term outcome of surgically treated patients with corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:182-191.
  107. Bogers AJ, Head SJ, de Jong PL, Witsenburg M, Kappetein AP. Long term follow up after surgery in congenitally corrected transposition of the great arteries with a right ventricle in the systemic circulation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5:74-80.
  108. Yamagishi M, Imai Y, Hoshino S, Ishihara K, Koh Y, Nagatsu M, Shinoka T, Koide M. Anatomic correction of atrioventricular discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:1067-1076.
  109. Karl TR, Weintraub RG, Brizard CP, Cochrane AD, Mee RB. Senning plus arterial switch operation for discordant (congenitally corrected) transposition. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:495-502
  110. DiBardino DJ, Heinle JS, Fraser CD Jr. The hemi-Mustard, bi-directional Glenn, and Rastelli operations used for correction of congenitally corrected transposition, achieving a "ventricle and a half " repair. *Cardiol Young*. 2004;14:330-332
  111. Hiramatsu T, Matsumura G, Konuma T, Yamazaki K, Kurosawa H, Imai Y. Long-term prognosis of double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:1004-1008.
  112. Malhotra SP, Reddy VM, Qiu M, Pirolli TJ, Barboza L, Reinhartz O, Hanley FL. The hemi-Mustard/bidirectional Glenn atrial switch procedure in the double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: Rationale and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:162-170
  113. Ly M, Belli E, Leobon B, Kortas C, Grollmüss OE, Piot D, Planché C, Serraf A. Results of the double switch operation for congenitally corrected

- transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:879-883
114. Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, Qureshi A, Rosenthal GL, Seshadri SG, Lane GK, Latson LA. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 11-19
  115. Langley SM, Winlaw DS, Stumper O, Dhillon R, De Giovanni JV, Wright JG, Miller P, Sethia B, Barron DJ, Brawn WJ. Midterm results after restoration of the morphologically left ventricle to the systemic circulation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 1229-1241
  116. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, Gow R, Williams W, Trusler GA, Freedom RM. Arrhythmia and Mortality after Mustard Procedure: A 30 year single center experience. *J Am Coll* 1997; 29: 194-201
  117. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, Siu SC, WilliamsWG, Webb GD, Colman JM, Redington A, Silversides CK. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2009; 30:1873-1879
  118. Gewillig M, Cullen S, Mertens B, Lesaffre E, Deanfield J. Risk factors for arrhythmia and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation* 1991;84 Suppl):III 187-192
  119. Dhasmana JP, Stark J, de Leval M, Macartney FJ, Rees PG, Taylor JF. Long-term results of the "palliative" Mustard operation. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1138-1141
  120. Piccoli GP, De Leval MR, Taylor JF, Macartney FJ, Stark J. Indications to the surgical treatment of patients with "simple" transposition of the great arteries. Analysis of 302 cases surgically treated according to Mustard's technique. *G Ital Cardiol.* 1981;11:2048-2055.
  121. Piccoli GP, de Leval MR, Kay RM, Moulton AL, Johansson B, Santos P, Bastos P, Stark J. Indications for the surgical correction of patients with transposition of the great arteries associated with an interventricular defect. Analysis of 98 cases operated on using the Mustard technic. *G Ital Cardiol.* 1983;13:380-387.
  122. Piccoli GP, de Leval M, McKay R, Moulton AL, Johansson B, Santos P, Bastos P, Stark J. Indications for the surgical correction in patients with transposition of the great arteries, intact interventricular septum and organic or functional obstruction of the outflow tract of the left ventricle. Analysis of 53 cases operated on by the Mustard technic. *G Ital Cardiol.* 1983;13:160-166.
  123. Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: atrial versus arterial switch operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:569-574
  124. Junge C, Westhoff-Bleck M, Schoof S, Danne F, Buchhorn R, Seabrook JA, Geyer S, Ziemer G, Wessel A, Norozi K. Comparison of late results of arterial switch versus atrial switch (mustard procedure) operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2013; 111:1505-1509

125. Janousek J, Paul T, Luhmer I, Wilken M, Hrudá J, Kallfelz HC. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries; natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. *Z Kardiol.* 1994; 83: 933–938
126. Hucin B, Vorisková M, Hrudá J, Marek J, Janousek J, Reich O, Skovranek J. Late complications and quality of life after atrial correction of transposition of the great arteries in 12 to 18 year follow up. *J. Cardiovasc Surg (Torino).* 2000; 41: 233-239
127. El-Said GM, Gillette PC, Cooley DA, Mullins CE, McNamara DG. Protection of the sinus node in Mustard's operation. *Circulation.* 1976;53:788-791
128. Duster MC, Bink-Boelkens MT, Wampler D, Gillette PC, McNamara DG, and Cooley DA. Long-term follow-up of dysrhythmias following the Mustard procedure. *Am Heart J.* 1985; 109: 1323–1326
129. Darvell FJ, Rossi IR, Rossi MB, Fayers P, Anderson RH, Rigby ML, Shinebourne EA, Lincoln C. Intermediate to late term results of Mustard's procedure for complete transposition of the great arteries with an intact ventricular septum. *Br Heart J.* 1988;59:468-473
130. Backer CL, Ilbawi MN, Ohtake S, DeLeon SY, Muster AJ, Paul MH, Benson DW Jr, Idriss FS. Transposition of the great arteries: a comparison of results of the mustard procedure versus the arterial switch. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:10-14
131. Ashraf MH, Cotroneo J, Dimarco D, Subramanian S. Fate of long term survivors of Mustard procedure (inflow repair) for simple and complex transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 385-389
132. Zavanella C, Subramanian S. Review: surgery for transposition of the great arteries in the first year of life. *Ann Surg.* 1978;187:143-150
133. Meijboom F, Szatmari A, Deckers JW, Utens EM, Roelandt JR, Bos E, Hess J. Long term follow up (10 to 17 years) after Mustard repair for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1158-1168
134. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, McGhie J, Bos E, Bogers AJ, Simoons ML. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J.* 2004;25:1264-1270
135. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. The Natural and Unnatural history of the Mustard Procedure. Long Term outcome up to 40 years. *Europ Heart J.* 2014 35: 1666-1674
136. Lindesmith GG, Stanton RE, Lurie PR, Takahashi M, Tucker BL, Stiles QR, Meyer BW. An assessment of Mustard's operation as a palliative procedure for transposition of the great vessels. *Ann Thorac Surg.* 1975;19:514-520
137. Takahashi M, Lindesmith GG, Lewis AB, Stiles QR, Stanton RE, Meyer BW, Lurie PR. Long-term results of the Mustard procedure. *Circulation.* 1977 ;56(3 Suppl):II85-90



138. Arciniegas E, Farooki ZQ, Hakimi M, Perry BL, Green EW. Results of the Mustard operation for dextro-transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 81:580-587
139. Sun ZH, Happonen JM, Bennhagen R, Sairanen H, Pesonen E, Toivonen L, Jokinen E. Increased QT dispersion and loss of sinus rhythm as risk factors for late sudden death after Mustard or Senning procedures for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2004;94:138-141
140. Gersony HCJ. Arrhythmias after Mustard operation for transposition of the great arteries: a long term study. *J AM Coll Cardiol.* 1986; 7: 133-137
141. Flinn CJ, Wolf GS, Dick M II, Campbell RM, Borkat G, Casta A, Hordof A, Hougen TJ, Kavey R, Kugler J, Liebman J, Greenhouse J, Hees P. Cardiac rhythm anfter the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1635-1638
142. Congenital Heart Surgeons Society, Trusler GA, Castaneda AR, Rosenthal A, Blackstone EH, Kirklin JW. Current results of management in transposition of the great arteries, with special emphasis on patients with associated ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:1061-1071
143. Castaneda AR, Trusler GA, Paul MH, Blackstone EH, Kirklin JW. The early results of treatment of simple transpostion in the current era. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1988; 95:14-28
144. Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, Jonas RA, Mavroudis C, Blackstone EH. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24:1-10
145. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, Suys B, BudtsW, Pasquet A, DeWolf D, Vliers A. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004; 90:307-313
146. Moreno F, Hiraldo ME, Cordero NS, González LM, Zamora M, Madero R, Benito F, Cabo J, Alvarez F. Transposition of the great arteries. A follow-up of patients operated on with atrial correction. *Rev Esp Cardiol.* 1992;45:117-127
147. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier LA, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A, Cecchin F. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1:250 -257
148. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, Bink-Boelkens MT, Ottenkamp J, HelbingWA, Lam J, Sobotka-Plojhar MA, Daniels O, Balaji S. Predictors of suden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1095-1102.
149. Kaemmerer H, Theissen P, Kaulitz R, Schirg E, Smolarz K, Luhmer I, Lohrmann S, Sechtem U, Hilger HH and Schicha H. Assessment with magnetic resonance tomography of anatomy and ventricular function after Mustard correction of transposition of the great arteries. *Zeitschr Kardiol,* 1992; 81:217-225
150. Theissen P, Kaemmerer H, Sechtem U, Luhmer I, Smolarz K, Kallfelz HC, Schicha H. Magnetic resonance imaging of cardiac function and

- morphology in patients with transposition of the great arteries following Mustard procedure. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 39 Suppl 3: 221–224
151. Alvarez Diaz F, De Leon JP, Cordovilla G, Moreno F, Hurtado Hoyo E, Brito JM, Sanchez PA, Bordiu CM. Correction of complete transposition of great vessels by the Mustard technic (26 cases operated). *Rev Esp Cardiol*. 1976;29:337-343
  152. Marquez-Montes J, O'Connor F, Burgos R, Castillo-Olivares JL. Electrophysiologic disturbances following Mustard's and Senning's operation. A experimental study. *European Surgical Research*. 1979; 11: 48-49
  153. Marquez-Montes J, O'Connor F, Burgos R, Hernandez C, Montero C and Castillo-Olivares JL. Comparative Electrophysiological Evaluation of Atrial Activation and Sinoatrial Node Function Following Senning and Mustard Procedures: An Experimental Study. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 692-699
  154. Muñoz-Guijosa C, Ginel A, Montiel J, Padró JM. Orthotopic heart transplantation in a patient with situs invesus, transposition of the great arteries and Mustard operation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008; 34: 219-221
  155. Frutos M, Arana E, Pedrote A, Rodríguez-Puras MJ. Implante de desfibrilador en un paciente con D-transposición de grandes arterias y corrección fisiológica de Mustard. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:1193–1194
  156. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, Clarke DR, Yeh T, Walters III HL, Kurosawa H, Stellin G, Ebels T and Elliott MJ. What is Operative Mortality? Defining Death in a Surgical Registry Database: A Report of the STS Congenital Database Taskforce and the Joint EACTS-STS Congenital Database Committee. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:1937-1941
  157. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957.
  158. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults

- With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143-263.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
  160. Kugler JD. Sinus node dysfunction. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG, eds. *The science and practice of pediatric cardiology*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:1751-1785
  161. Puley G, Siu S, Connelly M, Harrison D, Webb G, Williams WG, Harris L. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1999; 83:1080-1084
  162. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-531
  163. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, Labrandero C, Gutiérrez-Larraya F. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:674-680.
  164. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, Isaaz K, Juilliere Y, Buffet P, Edel F, Cherrier F. Noninvasive estimation of right ventricular Dp/dt inpatients with tricuspid valve regurgitation. *Am J Cardiol*. 1993;71:1495-1497
  165. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, Lopez-Sendon JL, Oliver JM. Incidence and Predictors of Sudden Cardiac Arrest in Adults With Congenital Heart Defects Repaired Before Adult Life. *Am J Cardiol* 2012;110:109-117
  166. Hornung TS, Anagnostopoulos C, Bhardwaj P, Kilner PJ, Davlouros PA, Bailey J, Francis JM, Pennell DJ, Underwood SR, Gatzoulis MA. Comparison of equilibrium radionuclide ventriculography with cardiovascular magnetic resonance for assessing the systemic right ventricle after Mustard or Senning procedures for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2003;92:640-643.
  167. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
  168. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement

- for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
169. Harrell FE, Jr. Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistics Regression, and Survival Analysis. New-York: Springer; 2001.
  170. Vejstrup N, Sørensen K, Mattsson E, Thilén U, Kvidal P, Johansson B, Iversen K, Søndergaard L, Dellborg M, Eriksson P. Long-Term Outcome of Mustard/Senning Correction for Transposition of the Great Arteries (TGA) in Sweden and Denmark. *Circulation*. 2015;132:633-638
  171. Lange R, Hörer J, Kostolny M, Cleuziou J, Vogt M, Busch R, Holper K, Meisner H, Hess J, Schreiber C. Presence of a ventricular septal defect and the Mustard operation are risk factors for late mortality after the atrial switch operation: thirty years of follow-up in 417 patients at a single center. *Circulation*. 2006;114:1905-1913
  172. Trusler GA, Williams WG, Duncan KF, Hesslein PS, Benson LN, Freedom RM, Izukawa T, Olley PM. Results with the Mustard operation in simple transposition of the great arteries 1963-1985. *Ann Surg* 1987;206:251-260
  173. Yap SC, Harris L, Chauhan VS, Oechslin EN, Silversides CK. Identifying High Risk in Adults With Congenital Heart Disease and Atrial Arrhythmias. *Am J Cardiol* 2011;108:723-728
  174. Oechslin E, Jenni R. 40 years after the first atrial switch procedure in patients with transposition of the great arteries: long-term results in Toronto and Zurich. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:233-237
  175. Derrick G, Deanfield JE. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair. *Eur Heart J* 2004;25:1863-4186
  176. Roubertie F, Thambo JB, Bretonneau A, Iriart X, Laborde N, Baudet E, Roques X. Late outcome of 132 Senning procedures after 20 years of follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:2206-2213
  177. Dobson R, Danton M, Nicola W, Hamish W. The natural and unnatural history of the systemic right ventricle in adult survivors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145: 1493-1501
  178. Birnie D, Tometzki A, Curzio J, Houston A, Hood S, Swan L, Doig W, Wilson N, Jamieson M, Pollock J, Hillis WS. Outcomes of transposition of the great arteries in the era of atrial inflow correction. *Heart* 1998; 80: 170-173
  179. Silka MJ, Hardy BG, Menashe V, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245-251
  180. Hayes CJ, Gersony WM. Arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries: a long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:133-137
  181. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu P. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? *Heart* 2000; 84:409-415
  182. Scagliotti D, Strasberg B, Duffy CE, Fisher EA, Bauernfeind R. Inducible polymorphous ventricular tachycardia following Mustard operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 1984;5:39-43

183. Gillette PC, El Said GM, Sivarajan N, Mullins CE, Williams RL, McNamara DG. Electrophysiological abnormalities after Mustard's operation for transposition of the great arteries. *Br HeartJ*. 1974; 36: 186-191.
184. Gillette PC, Kugler JD, Garson A Jr, Gutgesell HP, Duff DF, McNamara DG. Mechanisms of cardiac arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1980;45:1225-1230
185. Paridon SM, Humes RA, Pinsky WW. The role of chronotropic impairment during exercise after the Mustard operation. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:729-732
186. Edwards WD, Edwards JE: Pathology of the sinus node in d-transposition following the Mustard operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:213-218
187. Vetter VL, Tanner CS, Horowitz LN. Electrophysiologic consequences of the Mustard repair of d-transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:1265-1273
188. Ullal RR, Anderson RH, Lincoln CR. Mustard's operation modified to avoid dysrhythmias and pulmonary and systemic venous obstruction. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1979; 78: 431-439
189. Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Ndrepepa G, Meisner H, Kaemmerer H, Schömig A, Hess J, Schmitt C. Delineation of intra-atrial reentrant tachycardia circuits after mustard operation for transposition of the great arteries using biatrial electroanatomic mapping and entrainment mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1302-1310
190. Van Hare GF, Lesh MD, Ross BA, Perry JC, Dorostkar PC. Mapping and radiofrequency ablation of intraatrial reentrant tachycardia after the Senning or Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1996;77: 985-991
191. Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schmitt C. Necessity for biatrial ablation to achieve bidirectional cavotricuspid isthmus conduction block in a patient following senning operation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:945-949
192. Balaji S, Stajduhar KC, Zarraga IG, Kron J. Simplified demonstration of cavotricuspid isthmus block after catheter ablation in patients after Mustard's operation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1294-1298
193. Khairy P, Van Hare GF, Paul. Catheter ablation in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. *Heart Rhythm* 2009; 6: 283-289
194. Peich P, Kautzner J, Gebauer R. Ablation of atrial tachycardias after correction of complex congenital heart diseases: utility of intracardiac echocardiography. *Europace*. 2009;11:48-53
195. McCanta AC, Kay JD, Collins KK. Cryoablation of the slow atrioventricular nodal pathway via a transbaffle approach in a patient with the Mustard procedure for d-transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:479-483
196. Yap SC, Harris L, Silversides CK, Downar E, Chauhan VS. Outcome of Intra-Atrial Re-Entrant Tachycardia Catheter Ablation in Adults With Congenital Heart Disease Negative Impact of Age and Complex Atrial Surgery. *JACC* 2010; 56:1589-1596

197. Ernst S, Babu-Narayan SV, Keegan J, Horduna I, Lyne J, Till J, Kilner PJ, Pennell D, Rigby ML, Gatzoulis MA. Remote-controlled magnetic navigation and ablation with 3D image integration as an alternative approach in patients with intra-atrial baffle anatomy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:131-139
198. Wu J, Deisenhofer I, Ammar S, Fichtner S, Reents T, Zhu P, Jilek C, Kolb C, Hess J, Hessling G. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia inpatients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace* 2013;15:886-891
199. Kanter RJ, Papagiannis J, Carboni MP, Ungerleider RM, Sanders WE, Wharton JM. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia substrates after Mustard and Senning operations for d-transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:428 – 441
200. Gillette PC, Wampler DG, Shannon C, Ott D. Use of cardiac pacing after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:138-141
201. Drago F, Silvetti MS, Grutter G, De Santis A, Gagliardi MG, Giannico S. Use of DDDR pacing device in prevention and treatment of tachy-brady syndrome after Mustard procedure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:530-532
202. Drago F, Silvetti MS, Grutter G, De Santis A. Long term management of atrial arrhythmias in young patients with sick sinus syndrome undergoing early operation to correct congenital heart disease. *Europace.* 2006;8:488-494.
203. López JA, Lufschanowski R. Use of a Transvenous Dual-Chamber ICD after a Mustard Operation for d-Transposition of the Great Vessels. *Tex Heart Inst J* 2007; 34:218-221
204. Silka MJ, Bar-Cohen Y. Should patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% undergo prophylactic implantation of an ICD? Patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% should undergo prophylactic implantation of an implantable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:298 –306
205. Michael KA, Veldtman GR, Paisey JR, Yue AM, Robinson S, Allen S, Sunni NS, Kiesewetter C, Salmon T, Roberts PR, Morgan JM. Cardiac defibrillation therapy for at risk patients with systemic right ventricular dysfunction secondary to atrial redirection surgery for dextro-transposition of the great arteries. *Europace* 2007; 9, 281–284
206. Yap SC, Roos-Hesselink JW, Hoendermis ES, Budts W, Vliegen HW, Mulder BJ, van Dijk AP, Schalij MJ, Drenthen W. Outcome of implantable cardioverter defibrillators in adults with congenital heart disease: a multi-centre study. *Eur Heart J* 2007;28: 1854–1861
207. Backhoff D, Müller M, Ruschewski W, Paul T, Krause U. ICD therapy for primary prevention of sudden cardiac death after Mustard repair for d-transposition of the great arteries. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:894-901
208. Horer J, Schreiber C, Cleuziou J, Vogt M, Prodan Z, Busch R, Holper K and Lange R. Improvement in long-term survival after hospital discharge but not in freedom from reoperation after the change from atrial to arterial

- switch for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:347-354
209. Nothroff J, Norozi K, Alpers V, Arnhold JO, Wessel A, Ruschewski W, Buchhorn R. Pacemaker implantation as a risk factor for heart failure in young adults with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:386-392
  210. Silvetti MS, Drago F, Pastore E, Turchetta A, Calzolari A, Di Donato RM, Ragonese P. Does chronic pacing affect exercise capacity after Mustard operation for transposition of the great arteries? *Pediatr Cardiol*. 2002;23:3-8
  211. Ing FF, Mullins CE, Grifka RG, Nihill MR, Fenrich AL, Collins EL, Friedman RA. Stent dilation of superior vena cava and innominate vein obstructions permits transvenous pacing lead implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988; 21: 1517-1530
  212. Chintala K, Forbes TJ, Karpawich PP. Effectiveness of transvenous pacemaker leads placed through intravascular stents in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2005;95:424-427
  213. Chakrabarti S, Szantho G, Turner MS, Stuart G, Martin RP. Use of Radiofrequency Perforation for Lead Placement in Biventricular or Conventional Endocardial Pacing after Mustard or Senning Operations for D-Transposition of the Great Arteries. *PACE* 2009; 32:1123-1129
  214. Gimbel JR, Bailey SM, Tchou PJ, Ruggieri PM, Wilkoff BL. Strategies for the safe magnetic resonance imaging of pacemaker dependent patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1041-1046
  215. Davlourous DA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart* 2006;92(Suppl I):i27-i38
  216. Greyson CR. Evaluation of Right Ventricular Function. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:194-202
  217. Lissin LW, Li W, Murphy DJ Jr, Hornung T, Swan L, Mullen M, Kilner P, Gatzoulis MA. Comparison of transthoracic echocardiography versus cardiovascular magnetic resonance imaging for the assessment of ventricular function in adults after atrial switch procedures for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93:654-657
  218. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713
  219. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic-MRI Correlative Study. *ECHOCARDIOGRAPHY*, 2007; 24: 452-456
  220. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:127-133

221. Khattab K, Schmidheiny P, Wustmann K, Wahl A, Seiler C, Schwerzmann M. Echocardiogram Versus Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Assessing Systolic Function of Subaortic Right Ventricle in Adults With Complete Transposition of Great Arteries and Previous Atrial Switch Operation. *Am J Cardiol.* 2013;111:908-913
222. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:838-847
223. Jarmakani JMM, Canent RV. Preoperative and postoperative right ventricular function in children with transposition of the great arteries. *Circulation* 1974; 49 and 50 (suppl II): 11-39
224. Godman MJ, Friedli B, Pasternac A, Kidd BS, Trusler GA, Mustard WT. Hemodynamics studies in children four to ten years after Mustard operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 1976; 53: 532-538
225. Trusler GA, Williams WG, Izukawa T, Olley PM. Current results with the Mustard operation in isolated transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:381-389
226. Hagler DJ, Ritter DG, Mair DD, Tajik AJ, Seward JB, Fulton RE, Ritman EL. Right and left ventricular function after the Mustard procedure in transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1979;44:276-283
227. Graham TP, Atwood GF, Boucek RJ, Bperth RC, Bender HW. Abnormalities of right ventricular function following Mustard's operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 1975; 52:678-84
228. Hurwitz RA, Caldwell RL, Girod DA, Brown J. Right ventricular systolic function in adolescents and young adults after Mustard operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1996;77:294-297
229. Warnes CA, Somerville J. Transposition of the great arteries: late results in adolescents and adults after the Mustard procedure. *Heart* 1987; 58: 148-155
230. Frogoudaki AA. Assessing the Failing Systemic Right Ventricle. *Angiology* 2008; 59; Supp : 93S-96S
231. Benson LN, Bonet J, McLaughlin P, Olley PM, Feiglin D, Druck M, Trusler G, Rowe RD, Morch J. Assessment of right ventricular function during supine bicycle exercise after Mustard's operation. *Circulation.* 1982;65:1052-1059
232. Murphy JH, Barlai-Kovach MM, Mathews RA, Beerman LB, Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR. Rest and exercise right and left ventricular function late after the Mustard operation: assessment by radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1520-1526
233. Ramsay JM, Venables AW, Kelly MJ, Kalff V: Right and left ventricular function at rest and with exercise after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Br Heart J* 1984;51:364-370 *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:365-372
234. Peterson RJ, Franch RH, Fayman WA, Jones RH. Comparison of cardiac function in surgically corrected and congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96: 227-236



235. Hochreiter C, Snyder MS, Borer JS, Engle MA. Right and left ventricular performance 10 years after Mustard repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1994; 74: 478-482
236. Hechter SJ, Webb G, Fredriksen PM, Benson L, Merchant N, Freeman M, Veldtman G, Warsi MA, Siu S, Liu P. Cardiopulmonary exercise performance in adult survivors of the Mustard procedure. *Cardiol Young*. 2001;11:407-414.
237. Tulevski II, van der Wall EE, Groenink M, Dodge-Khatami A, Hirsch A, Stoker J, Mulder BJ. Usefulness of magnetic resonance imaging dobutamine stress in asymptomatic and minimally symptomatic patients with decreased cardiac reserve from congenital heart disease (complete and corrected transposition of the great arteries and subpulmonic obstruction). *Am J Cardiol*. 2002;89:1077-1081
238. Roest AA, Lamb HJ, van der Wall EE, Vliegen HW, van den Aardweg JG, Kunz P, de Roos A, Helbing WA. Cardiovascular response to physical exercise in adult patients after atrial correction for transposition of the great arteries assessed with magnetic resonance imaging. *Heart* 2004;90:678-684
239. Gilljam T, Eriksson BO, Sixt R. Cardiac output and pulmonary gas exchange at maximal exercise after atrial redirection for complete transposition. *Eur Heart J* 1998; 19: 1856-1864
240. Musewe NN, Reisman J, Benson LN, Wilkes D, Levison H, Freedom RM, Trusler GA, Canny GJ. Cardiopulmonary adaptation at rest and during exercise 10 years after Mustard atrial repair for transposition of the great arteries. *Circulation*. 1988 ;77:1055-1061
241. Ensing GJ, Heise CT, Driscoll DJ. Cardiovascular response to exercise after the Mustard operation for simple and complex transposition of the great vessels. *Am J Cardiol* 1988; 62: 617-622
242. Page E, Perrault H, Flore P, Rossignol AM, Pironneau S, Rocca C, Aguilaniu B. Cardiac output response to dynamic exercise after atrial switch repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1996;77:892-895
243. Paul MH, Wessel HU. Exercise studies in patients with transposition of the great arteries after atrial repair operations (Mustard/Senning): a review. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:49-55
244. Buys R, Van De Bruaene A, Budts W, Delecluse C, Vanhees L. In adults with atrial switch operation for transposition of the great arteries low physical activity relates to reduced exercise capacity and decreased perceived physical functioning. *Acta Cardiol*. 2012;67:49-57
245. Derrick GP, Narang I, White PA, Kelleher A, Bush A, Penny DJ, Redington AN. Failure of stroke volume augmentation during exercise and dobutamine stress is unrelated to load-independent indexes of right ventricular performance after the Mustard operation. *Circulation* 2000;102:III-154-159
246. Singh TP, Humes RA, Muzik O, Kottamasu S, Karpawich PP, Di Carli MF. Myocardial flow reserve in patients with a systemic right ventricle after atrial switch repair. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2120-2125
247. Li W, Hornung TS, Francis DP, O'Sullivan C, Duncan A, Gatzoulis M, Henein M. Relation of biventricular function quantified by stress

- echocardiography to cardiopulmonary exercise capacity in adults with Mustard (atrial switch) procedure for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2004;110:1380-1386
248. Lubiszewska B, Gosiewska E, Hoffman P, Teresinska A, Rozanski J, Piottrowski W, Sosowska WR, Kubicka K, Rusito W. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: Long term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1365-1370
  249. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, Gatzoulis MA, Kilner PJ. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091–2098
  250. Plymen CM, Sado DM, Taylor AM, Bolger AP, Lambiase PD, Hughes M, Moon JC. Diffuse myocardial fibrosis in the systemic right ventricle of patients late after Mustard or Senning surgery: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:963-968
  251. Scherptong RW, Vliegen HW, Winter MM, Holman ER, Mulder BJ, van der Wall EE, Hazekamp MG. Tricuspid valve surgery in adults with a dysfunctional systemic right ventricle: repair or replace? *Circulation* 2009;119:1467–1472
  252. Yehya A, Lyle T, Pernetz MA, McConnell ME, Kogon B, Book WM. Pulmonary arterial hypertension in patients with prior atrial switch procedure for d-transposition of great arteries (dTGA). *Int J Cardiol*. 2010;143:271-275
  253. Arendt K, Doll S, Mohr FW. Failing Mustard circulation with secondary pulmonary hypertension: mechanical assist device to achieve reverse pulmonary vascular remodelling for subsequent heart transplantation. *Heart* 2010;96:1164
  254. Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, Panoulas VF, Macdonald ST, Cullen S, Deanfield JE, Walker F, Taylor AM, Lambiase PD, Bolger AP. The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery *Heart*. 2010;96:1569-1573
  255. Kotaska K, Popelova J, Prusa R. NT-proBNP levels and their relationship with systemic ventricular impairment in adult patients with transposition of the great arteries long after Mustard or Senning procedure. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:1291-1296
  256. Chow PC, Cheung EW, Chong CY, Lun KS, Yung TC, Wong KT, Chau AK, Cheung YF. Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial switch operation. *Int J Cardiol*. 2008;127:192-197
  257. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart Failure and Ventricular Dysfunction in Patients With Single or Systemic Right Ventricles *Circulation*. 2002;105:1189-1194

258. Siebenmann R, Segesser L, Scheider K, Scheneider J, Senning A, Turina M. Late failure of systemic ventricle after atrial correction for transposition of great arteries. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1989; 3:119-124
259. Kirjavainen MK, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 488-495
260. Josephson CB, Howlett JG, Jackson SD, Finley J, Kells CM. A case series of systemic right ventricular dysfunction post atrial switch for simple D-transposition of the great arteries: the impact of betablockade. *Can J Cardiol* 2006;22:769-772
261. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2007;99:704-706
262. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Gargiulo G, Picchio FM, Fattori R. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodelling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *International Journal of Cardiology* 2007; 114: 241-246
263. Bouallal R, Godart F, Francart C, Richard A, Foucher-Hosseine C, Lions C. Interest of b-blockers in patients with right ventricular systemic dysfunction. *Cardiology in the Young* 2010; 20: 615-619
264. Lester SJ, McElhinney DB, Vioria E, Reddy GP, Ryan E, Tworetzky W, Schiller NB, Foster E. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2001;88:1314-1316
265. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, vanDijk AP, Sieswerda GT, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, Mulder BJ. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation* 2013;127:322-330
266. Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Westhoff-Bleck M. Safety and efficiency of chronic ACE inhibition in symptomatic heart failure patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol.* 2012;154:14-16
267. Dos L, Pujadas S, Estruch M, Mas A, Ferreira-González I, Pijuan A, Serra R, Ordóñez-Llanos J, Subirana M, Pons-Lladó G, Marsal JR, García-Dorado D, Casaldàliga J. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The evedes study. *Int J Cardiol.* 2013;168:5167-5173
268. Mee RB. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation: two-stage repair pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 385-390
269. Mavroudis C and Backer CL. Arterial switch after failed baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 851-857
270. Chang AC, Wernovsky G, Wessel DL, Freed MD, Parness IA, Perry SB, O'Brien P, Van Praagh R, Hanley FL, Jonas RA, Castañeda A, Mayer JE. Late right ventricular failure after Mustard/Senning repair. Surgical management and outcome. *Circulation* 1992; 86: II-140-149

271. Daebritz S, Tiete AR, Schweh JS, Engelhardt W, Bernuth G, Messmer BJ. Systemic right ventricular failure after atrial switch operation: Midterm results of conversions into an arterial switch. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1255-1259
272. Duncan BW, Mee RBB. Management of the Failing Systemic Right Ventricle *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17:160-169
273. Wiklund L, Svensson S, Berggren H. Implantation of a left ventricular assist device, back-to-front, in an adolescent with a failing mustard procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:755-756
274. George RS, Birks EJ, Radley-Smith RC, Khaghani A, Yacoub M. Bridge to Transplantation With a Left Ventricular Assist Device for Systemic Ventricular Failure After Mustard Procedure *Ann Thorac Surg* 2007; 83:306-308
275. Agusala K, Bogaev R, Frazier OH, Franklin WJ. Ventricular assist device placement in an adult with D-transposition of the great arteries with prior Mustard operation. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:635-637
276. Fishberger SB, Asnes JD, Rollinson NL, Cleman MW. Percutaneous right ventricular support during catheter ablation of intra-atrial reentrant tachycardia in an adult with a mustard baffle--a novel use of the Impella device. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29:69-72
277. Neely RC, Davis RP, Stephens EH, Takayama H, Khalpey Z, Ginns J, Lee SH, Chen J. Ventricular assist device for failing systemic ventricle in an adult with prior mustard procedure. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:691-693
278. Kenleigh D, Edens RE, Bates MJ, Turek JW. Use of HeartWare Ventricular Assist System for systemic ventricular support of a pediatric patient after Mustard procedure *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015;6:339-341
279. Maly J, Netuka I, Besik J, Dorazilova Z, Pirk J, Szarszoi O. Bridge to transplantation with long-term mechanical assist device in adults after the Mustard procedure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; S1053-2498: 1152-1153
280. Harjula AL, Heikkila LJ, Nieminen MS, Kupari M, Keto P, Mattila SP. Heart transplantation in repaired transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1988;46:611-614
281. Messner GN, Gregoric ID, Chu T, Radovancevic B, Kar B, Flamm SD, Frazier OH. Orthotopic heart transplantation in a patient with D-transposition of the great arteries: after a Mustard procedure. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:541-543
282. Thattaliyath BD, Forsha DE, Stewart C, Barker PC, Campbell MJ. Evaluation of Right Ventricular Myocardial Mechanics Using Velocity Vector Imaging of Cardiac MRI Cine Images in Transposition of the Great Arteries Following Atrial and Arterial Switch Operations. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10:371-379
283. Tynan M, Aberdeen E, Stark J. Tricuspid incompetence after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 1972; 45(1 Suppl):I111-115
284. Peters B, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Late complications following early childhood atrial switch operations for d-transposition of the great

- arteries. Incidence, diagnosis and therapy *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126:1037-1042
285. Huhta JC, Edwards WD, Danielson GK, Feldt RH. Abnormalities of the tricuspid valve in complete transposition of the great arteries with ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83:569-576
  286. Yokota Y, Makino S, Setsuie N, Okamoto F, Tatsumi Y, Nakayama K, Kiyota Y, Shirotani H. Natural history and postoperative evaluation of complete transposition of the great arteries. *Jpn Circ J.* 1981;45:221-229
  287. Yokota Y, Makino S, Setsuie N, Okamoto F, Tatsumi Y, Nakayama K, Kiyota Y, Shirotani H. Natural history and postoperative evaluation of complete transposition of the great arteries. *Jpn Circ J.* 1981;45:221-229
  288. Horer J, Herrmann F, Schreiber C, Cleuziou J, Prodan Z, Vogt M, Holper K, Lange R. How well are patients doing up to 30 years after a mustard operation? *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:359–364
  289. Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, Bauersachs J, Widder J. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience. *Int J Cardiol.* 2013;169:433-438
  290. Larsson DA, Meurling CJ, Holmqvist F, Waktare JE, Thilén UJ. The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptides in adults with a systemic morphologically right ventricle or Fontan-type circulation. *Int J Cardiol.* 2007;114:345-531
  291. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Ruys TP, Opic P, Cuypers JA, McGhie JS, Witsenburg M, Boersma E, Roos-Hesselink JW. N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and its relationship with cardiac function in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1203–1212
  292. Canobbio MM, Morris CD, Graham TP, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2006;98:668-672
  293. Alonso-González R, Dimopoulos K, Ho SY, Oliver JM y Gatzoulis MA. Ventrículo derecho y cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1070-1086
  294. Reinecke H, Cirkel U, Kerber S, Kotthoff S, Louwen F, Wichter T, Breithardt G. Pregnancy in patients with transposition of great vessels corrected by the Mustard procedure. Report of a case and review of reported cases. *Z Kardiol.* 1997;86:945-956
  295. Clarkson PM, Wilson NJ, Neutze JM, North RA, Calder AL, Barratt-Boyes BG. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 190–193
  296. Pank M, Larsen SH, Sørensen K, Hjortdal V. Pregnancy after Mustard operation for transposition of the great arteries. *Ugeskr Laeger.* 2009;171:602-606
  297. Metz TD, Jackson GM, Yetman AT. Pregnancy outcomes in women who have undergone an atrial switch repair for congenital d-transposition of the great arteries. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:273.e1-5
  298. Guédès A, Mercier LA, Leduc L, Bérubé L, Marcotte F, Dore A. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 433–437

299. Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S, Oechslin E, Vogt M, Berger F, Schneider KT, Ewert P, Hess J, Kaemmerer H. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J*. 2014; 78:443-449
300. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, Voors AA, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, Sollié KM, Ebels T, van Veldhuisen DJ; Zahara Investigators. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005;26:2588-2595
301. Bowyer JJ, Busst CM, Till JA, Lincoln C, Shinebourne EA. Exercise ability after Mustard's operation. *Arch Dis Child* 1990; 65: 865-870
302. Fredriksen PM, Pettersen E, Thaulow E. Declining aerobic capacity of patients with arterial and atrial switch procedures. *Pediatr Cardiol* 2009;30:166-171
303. Giardini A, Hager A, Lammers AE, Derrick G, Müller J, Diller GP, Dimopoulos K, Odendaal D, Gargiulo G, Picchio FM, Gatzoulis MA. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1548-1555
304. Winter MM, Scherptong RW, Kumar S, Bouma BJ, Tulevski II, Tops LF, Roest AA, Vliegen HW, de Roos A, Groenink M, Mulder BJ. Ventricular response to stress predicts outcome in adult patients with a systemic right ventricle. *Am Heart J* 2010;160:870-876
305. Dore A, Houde C, Chan KL, Ducharme A, Khairy P, Juneau M, Marcotte F, Mercier LA. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebocontrolled clinical trial. *Circulation* 2005;112: 2411-2416
306. Winter MM, Bouma BJ, van Dijk AP, Groenink M, Nieuwkerk PT, van der Plas MN, Sieswerda GT, Konings TC, Mulder BJ. Relation of physical activity, cardiac function, exercise capacity, and quality of life in patients with a systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2008;102:1258-1262
307. van der Bom T, Winter MM, Knaake JL, Cervi E, de Vries LS, Balducci A, Meregalli PG, Pieper PG, van Dijk AP5, Bonvicini M, Mulder BJ, Bouma BJ. Long-term benefits of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2015;179:105-111
308. Alonso de Begona J, Kawauchi M, Fullerton D, Razzouk AJ, Gundry SR, Bailey LL. The Mustard procedure for correction of simple transposition of the great arteries before 1 month of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:1218-1224
309. Egloff LP, Freed MD, Dick M, Norwood WI, Castaneda AR. Early and late results with the Mustard operation in infancy. *Ann Thorac Surg*. 1978; 26:474-484
310. Cobanoglu A, Abbruzzese PA, Freimanis I, Garcia CE, Grunkemeier G, Starr A. Pericardial baffle complications following the Mustard operation. Age-related incidence and ease of management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 87:371-378
311. Kron IL, Rheuban KS, Joob AW, Jedeiken R, Mentzer RM, Carpenter MA, Nolan SP. Baffle Obstruction Following the Mustard Operation: Cause and Treatment. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:112-115

312. Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hartung D, Breymann T. Valve-sparing operation for aortic root aneurysm late after Mustard procedure. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2224-2226
313. Williams WG, Trusler GA. Baffle Obstruction after the Mustard Operation. *Ann Thorac Surg.* 1985; 40:416-417
314. MacLellan-Tobert SG, Cetta F, Hagler DJ. Use of intravascular stents for superior vena caval obstruction after the Mustard operation. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1071–1076
315. Parekh DR, Cabrera MS, Ing FF. Simultaneous transcatheter implantation of systemic and pulmonary venous baffle stents after mustard operation for d-transposition of the great arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; 86: 708-713
316. Emmel M, Sreeram N, Brockmeier K, Bennink G. Superior vena cava stenting and transvenous pacemaker implantation (stent and pace) after the Mustard operation. *Clin Res Cardiol.* 2007;96:17-22
317. Asgar AW, Mirò J, Ibrahim R. Recanalization of systemic venous baffles by radiofrequency perforation and stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:591-594
318. Cooper SG. Balloon dilation of pulmonary venous pathway obstruction after Mustard repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:194–198
319. Mazzei EA, Mulder DG.  
Superior vena cava syndrome following complete correction (mustard repair) of transposition of the great vessels. *Ann Thorac Surg.* 1971; 11:243-245
320. Patel S, Shah D, Chintala K, Karpawich PP. Atrial baffle problems following the Mustard operation in children and young adults with dextro-transposition of the great arteries: the need for improved clinical detection in the current era. *Congenit Heart Dis.* 2011;6:466-474
321. Stark J, Silove ED, Taylor JF, Graham GR. Obstruction to systemic venous return following Mustard's operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:742–749
322. Bottega NA, Silversides CK, Oechslin EN, Dissanayake K, Harrison JL, Provost Y, and Harris L. Stenosis of the superior limb of the systemic venous baffle following a Mustard procedure: an under-recognized problem. *Int J Cardiol* 2012;154:32–37
323. Stark J, Tynan MJ, Ashcraft KW, Aberdeen E, Waterston DJ. Obstruction of pulmonary veins and superior vena cava after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Circulation.* 1972; 45(Suppl 1):I-116-120
324. Driscoll DJ, Nihill MR, Vargo TA, Mullins CE, McNamara DG: Late development of pulmonary venous obstruction following Mustard's operation using a dacron baffle. *Circulation* 1977; 55:484-488
325. de Jong PL, Bogers AJ, Witsenburg M, Bos E. Arterial switch for pulmonary venous obstruction complicating mustard procedure. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1005–1007
326. Inoue M, Oba O, Arai S, Shichijo T, Takasaki T. Successful arterial switch operation for post-Mustard pulmonary venous obstruction and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:975-977

327. Reisman M, Rosengart RM, Degner TL, Sintek C, Khonsari S. Post-mustard procedure pulmonary venous obstruction; an opportunity for anatomic correction with a one-stage arterial-switch. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:301-303
328. Klein AJ, Kim MS, Salcedo E, Fagan T, Kay J. The missing leak: a case report of a baffle-leak closure using real-time 3D transoesophageal guidance. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:464-467
329. Ebenroth ES, Hurwitz RA, Cordes TM. Late onset of pulmonary hypertension after successful Mustard surgery for d-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2000; 85:127e130
330. Viles PH, Ongley PA, Titus JL. The spectrum of pulmonary vascular disease in transposition of the great arteries. *Circulation*. 1969;40:31-41
331. Newfeld EA, Paul MM, Muster AJ, Idriss FS. Pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries: a study of 200 patients. *Am J Cardiol* 1974; 34: 75-78
332. Wagenvoort CA, Nauta J, Van der Schaar PJ, Weeda H WH and Wagenvoort W. Pulmonary vasculature in complete transposition of the great vessels judged from lung biopsies. *Circulation* 1968; 38: 746-754
333. Byrne J, Clarke D, Taylor JF, Macartney F, de Leval M, Stark J. Treatment of patients with transposition of great arteries and pulmonary vascular obstructive disease. *Br Heart J*. 1978; 40:221-225
334. Burkhart HM, Dearani JA, Williams WG, Puga FJ, Mair DD, Ashburn DA, Webb GD, Danielson GK. Late results of palliative atrial switch for transposition, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:464-468
335. Mair DD. Effect of markedly elevated hematocrit level on blood viscosity and assessment of pulmonary vascular resistance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77:682-684
336. Sharma R, Choudhary SK, Bhan A, Juneja R, Kothari SS, Saxena A, Venugopal P. Left ventricle is better suited as pulmonary ventricle in simple transposition with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1612-1615
337. Lei BF, Chen JM, Cen JZ, Lui RC, Ding YQ, Xu G and Zhuang J. Palliative arterial switch for transposition of the great arteries, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease: Midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:845-849
338. Talwar S, Choudhary SK, Nair VV, Chauhan S, Kothari SS, Juneja R, Saxena A, Airan B. Arterial switch operation with unidirectional valved patch closure of ventricular septal defect in patients with transposition of great arteries and severe pulmonary hypertension. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012;3:21-25
339. Lidegran M, Odhner L, Jacobsson LA, Greitz D, Lundell B. Magnetic resonance imaging and echocardiography in assessment of ventricular function in atrially corrected transposition of great arteries. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34:384-389
340. Iriart X, Horovitz A, van Geldorp IE, Barnetche T, Lederlin M, De Guillebon M, Réant P, Lafitte S, Thambo JB. The role of echocardiography in the assessment of right ventricular systolic function in patients with



- transposition of the great arteries and atrial redirection. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105:432-441
341. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30:473-483.
342. Marino BS, Tomlinson RS, Wernovsky G, Drotar D, Newburger JW, Mahony L, Mussatto K, Tong E, Cohen M, Andersen C, Shera D, Khoury PR, Wray J, Gaynor JW, Helfaer MA, Kazak AE, Shea JA. Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory Testing Study Consortium. Validation of the pediatric cardiac quality of life inventory. *Pediatrics.* 2010;126:498-508



# ANEXOS

## Anexo 1º.

### Síntesis cronológica de los procedimientos terapéuticos en la TGA

Año	Procedimiento	Autor/es	Referencias bibliográficas
1945	Fístula sistémico-pulmonar	Blalock A, Taussig HB	24
1948	Atrioseptectomía quirúrgica	Blalock A Hanlon CR	16
1952	Cerclaje de la arteria pulmonar	Muller WH Dammann JF	19
1954	Propuso la corrección fisiológica	Albert HM	28
1956	Operación fisiológica de Baffes	Baffes TG	29
1957	1ª cirugía en la TGACC	Anderson RC	104
1959	1ª corrección fisiológica con éxito: Técnica de Senning	Senning A	30
1964	Técnica de Mustard	Mustard WT	45
1964	Uso del Cerclaje por 1ª vez en la TGA	Helmsworth JA	20
1966	Atrioseptostomía de Rashkind	Rashkind WJ	57
1969	Operación de Rastelli	Rastelli GC	65
1972	Mustard Paliativo	Lindersmith GG	62
1975	Modificación de la técnica de Mustard: Parche en Pantalón	Brom AG	51
1975	Operación de Jatene	Jatene AD	74,75
1977	<b>Se inicia la serie de Mustard en el Hospital Ramón y Cajal</b>	<b>H. Ramón y Cajal</b>	
1977	Revitalización de la técnica de Senning	Quagebeur JM	31
1977	Corrección anatómica en dos etapas en la TGA con SI	Yacoub MH	23,79
1979	Modificación de la técnica de Mustard: Ampliación de la neo-aurícula izquierda con parche	Castañeda A	52
1979	Uso de prostaglandina E <sub>1</sub> en la TGA	Lang P	60
1981	Maniobra de Lecompte	Lecompte Y	76
1981	La operación de Jatene técnica de elección en la TGA con CIV	Trusler GA	77
1982	Operación de Lecompte (REV)	Lecompte Y	68

1984	Operación de Nikaidoh	Nikaidoh H	69
1984	Jatene en el neonato con TGA y SI, consagrándose como técnica de elección en la TGA con SI	Castañeda A	81
1989	Corrección anatómica de la TGACC	Yamagishi M, Imai Y	108
1989	Corrección anatómica de la TGACC	Mee RB	109
2004	Hemi-Mustard+Glenn+ Jatene/Rastelli en TGACC	DiBardino DJ	110

## Anexo 2º.

### Autorización del presente estudio por parte del Comité Ético del HURC



Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

#### CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

**ESTUDIO PROSPECTIVO Y COMPARATIVO A LARGO PLAZO DE LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO ANATÓMICO Y SU IMPACTO EN LA SITUACIÓN PSICOSOCIAL EN PACIENTES CON TRASPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS CORREGIDOS CON TÉCNICA DE MUSTARD EN RELACIÓN CON LOS OPERADOS DE TETRALOGÍA DE FALLOT.**

Investigadora Principal: Dra. Inmaculada Sánchez Pérez.

Servicio: Cardiología Infantil.

Y ha decidido su **APROBACIÓN**.

Lo que firmo en Madrid a 10 de Abril de 2013

A blue ink signature of Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco is written over a circular stamp. The stamp contains the text 'COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA' and 'HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL'.

Fdo : Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco  
Secretaria del CFIC

## Anexo 3º.

---

### Protocolo de seguimiento en los pacientes operados con técnica de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal

#### **PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE D-TGA OPERADAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE MUSTARD**

*(El protocolo del período inicial del seguimiento sería aplicable exclusivamente a los pacientes con LTGACC operados mediante la técnica de "Doble Switch", ya que en la actualidad, la técnica de Mustard está en desuso para los pacientes con TGA)*

##### **PREALTA**

1. **Estado general:** Buen aspecto (color y perfusión), constantes, buena tolerancia oral y diuresis.
2. **Exploración física:** Peso, tensión arterial, saturación de oxígeno, aspecto de la herida quirúrgica (signos de infección, sangrado).
3. **Analítica:** Hemoglobina, creatinina.
4. **ECG:** Ritmo, arritmias.
5. **ECO:** Función ventricular del VD sistémico y VI subpulmonar, válvulas AV (sobre todo la sistémica), obstrucción canales venosos, dehiscencias, defectos residuales septales, signos de HP, obstrucción tracto de salida del VI, arco aórtico y derrame pericárdico.
6. **Tratamiento:** IECAS y diuréticos. Individualizar según complicaciones y evolución.

##### **CONTROLES POSTERIORES**

###### **❖ A LA SEMANA:**

1. **Estado general:** Buen aspecto (color, perfusión), constantes, buena ganancia de peso y diuresis.
2. **Exploración física:** Peso, tensión arterial, saturación de oxígeno, aspecto de la herida quirúrgica (signos de infección). RETIRADA DE GRAPAS.

3. **Control tratamiento:** Valorar suspender y/o ajustar dosis.
4. **ECG:** Ritmo y anomalías conducción. Arritmias.
5. **ECO:** Función ventricular del VD sistémico y VI subpulmonar, válvulas AV (sobre todo la sistémica), obstrucción canales venosos, dehiscencias, defectos residuales septales, signos de HP, obstrucción tracto de salida del VI, arco aórtico y derrame pericárdico.

❖ **AL MES, 3 MESES, 6 MESES Y POSTERIORMENTE ANUAL:**  
**(INDIVIDUALIZAR FRECUENCIA SEGÚN COMPLICACIONES).**

1. **Estado general:** Buen aspecto (color, perfusión), constantes, buena ganancia de peso, edemas y diuresis. Signos de insuficiencia cardíaca, cianosis, procesos intercurrentes. Palpitaciones, mareos, taquicardia y fatiga. Ejercicio. NYHA.
2. **Exploración física:** Peso, tensión arterial, saturación de oxígeno, aspecto de la herida quirúrgica (signos de infección)
3. **Control tratamiento:** Valorar suspender y/o ajustar dosis.
4. **ECG:** Ritmo, anomalías conducción, duración del PR y QRS, dispersión del QT y arritmias.
5. **ECO:** Función ventricular del VD sistémico y VI subpulmonar, válvulas AV (sobre todo la sistémica), obstrucción canales venosos, dehiscencias, defectos residuales septales, signos de HP, obstrucción tracto de salida VI, arco aórtico y derrame pericárdico.
6. **ERGOMETRÍA (con consumo de oxígeno si es posible):** A partir de 7-8 años, dependiendo de la colaboración.
  - Para valorar de forma objetiva la capacidad funcional.
  - Si síntomas en el ejercicio
  - Previo a decidir si práctica deportiva.
  - De rutina cada 2 años (antes si hay lesiones residuales o no es normal para la edad)
7. **HOLTER:**
  - Para descartar disfunción sinusal u otras arritmias.
  - Anual o antes si hallazgos significativos o síntomas (bradicardia marcada y/o sintomática, palpitaciones, pre/síncope).
  - Si normal y con ausencia de síntomas sugerentes: valorar de rutina cada 2 años.
8. **ANALÍTICA COMPLETA Y BNP:** Sobre todo si se sospecha disfunción ventricular.
9. **RM/ANGIOTAC/VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA (MN):**
  - Cuando haya sospecha de complicaciones y disfunción del VD.
  - De forma rutinaria cada 2-4 años (valorando riesgo/beneficio, colaboración/sedación y cambio de actitud terapéutica): función

ventricular, sobre todo función y dilatación del ventrículo sistémico, canales venosos y dehiscencias.

- Cuando no se pueda realizar la RM (debido al implante de marcapasos no compatibles con la RM o por claustrofobia...): realizar un **ANGIOTAC** (sobre todo para lesiones residuales) y **MN** (para volúmenes y función ventricular)

#### 10. ECO DE CONTRASTE O ETE:

- Cuando haya sospecha de estenosis o dehiscencias de canales venosos.

#### 11. CATETERISMO:

- Cuando se sospechen estenosis de canales, dehiscencias o para valorar presiones pulmonares.

### ❖ **COMPLICACIONES A VIGILAR**

1. **Estenosis en los canales venosos:** Clínicamente puede ser poco relevante (la obstrucción de canales venosos pulmonares dan más clínica de HP). La valoración por eco puede ser poco concluyente. Es necesaria la RM/MN, y cateterismo para confirmarlo (si las anteriores pruebas son poco concluyentes) y como medida terapéutica.
2. **Dehiscencias:** Si se sospecha, puede realizarse un ECO de contraste o ETE. Pueden ocasionar desaturación (si cortocircuito izquierda-derecha) o sobrecarga del VD sistémico. Se puede valorar mejor por RM y/o cateterismo (éste también para manejo terapéutico).
3. **Signos de HP:** Más frecuentemente si estenosis de canales venosos pulmonares. Si se sospecha: realizar un cateterismo.
4. **Arritmias:**
  - **BRADIARRITMIAS:** Bradicardia y disfunción sinusal. Sospecha por ECG basal y/o HOLTER con disminución del grado funcional con respuesta cronotrópica anormal en el ejercicio. Valorar tratamiento con marcapasos.
  - **TAQUIARRITMIAS:** Auriculares (las más frecuentes) y ventriculares. Sospecha por ECG basal y/o HOLTER. También se detectan en la ergometría y en la lectura del marcapasos, en los casos que lo tengan. Valorar estudio electrofisiológico con ablación e implantación del DAI.



4. **Disfunción ventricular:** Sospecha por clínica y ecografía (alteración subjetiva por eco). La RM es el “gold estándar”. La ergometría con consumo puede ayudar a categorizar la clase funcional.  
TRATAMIENTO: Diuréticos ± IECAS ± Betabloqueantes ± terapia de resincronización. En su evolución, valorar reconversión fisiológica o trasplante.
5. **Disfunción de la válvula AV sistémica (tricúspide):** Multifactorial (geometría de septo anómala, disfunción y dilatación ventricular). Generalmente de grado leve a moderado, excepto en casos de disfunción ventricular severa, que suele ser de grado severo.
6. **Estenosis subpulmonar:** Debido a la protrusión hacia la izquierda del septo interventricular. Puede causar un gradiente considerable al tracto de salida del VI con/sin SAM mitral, que suele tolerarse bien.

**Cuadro resumen del protocolo de seguimiento de los pacientes operados de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal**

Test	Basal	Anual	Cada 2 años	Cada 2-4 años	En situación específica
Anamnesis	X	X			
Exploración física	X	X			
ECG	X	X			
Ecocardiograma	X	X			
Holter	X		X (si normal o asintomático)		
Ergometría	X		X (si normal o asintomático)		
BNP	X			X (si normal o asintomático)	X
RM cardíaca				X (si normal o asintomático)	X
Ventriculografía Isotópica (si contraindicación de RM)				X (si normal o asintomático)	
Angiotac (si contraindicación de RM y lesiones residuales específicas)					X
Radiografía tórax					X
Cateterismo					X

## Anexo 4º.

---

Cuestionario para los pacientes o familiares  
seguidos en otros hospitales diferentes al Hospital  
Universitario Ramón y Cajal

### PACIENTES OPERADOS DE MUSTARD

D/Dña: .....

Dirección

Ciudad

Código postal y provincia

Madrid a.....

Estimado paciente:

Soy **Sandra Villagrà Albert**, cardiólogo pediatra responsable de la investigación clínica de las operaciones de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, en donde tuvo lugar su operación de Mustard hace ya bastantes años. He sido autorizada por el Comité Ético del Hospital para llevar a cabo esta investigación.

Tal y como les informé telefónicamente a finales de julio, estamos haciendo una revisión de todos los pacientes operados en nuestro hospital de Trasposición de Grandes Arterias mediante la Técnica de Mustard. La mayoría de los pacientes hacen el seguimiento aquí, en nuestro Hospital Universitario Ramón y Cajal, pero otros, como es su caso, lo hacen en su hospital de origen y no disponemos de datos recientes de su situación actual. Conocer cuál es la evolución de casos como el suyo a lo largo de los años, es esencial para que podamos prever los problemas que pueden presentarse y ayudarles, evitando las complicaciones o al menos,

tratándolas con eficacia. Lo que buscamos es que el mayor beneficiado de estas revisiones sea usted.

Por supuesto desde este momento me ofrezco de forma especial para aclarar cuantas dudas pueda tener respecto a su situación clínica y las perspectivas de futuro.

Para facilitarnos esta difícil tarea de recaudar datos de pacientes en todo el ámbito nacional, le agradecería si me puede facilitar los siguientes datos:

1. Sus teléfonos actualizados, o los de su familia, o email, para un fácil contacto.
2. Nombre, Apellidos, dirección, email y teléfono del médico o centro que sigue su evolución y autorización expresa por su parte para poder contactar con él y conseguir la documentación clínica de su caso.
3. Le agradeceríamos nos rellenara el cuestionario anexo o si lo prefiere lo haríamos verbalmente, para lo que sería necesario mantener una conversación telefónica.

Esperando no abusar de su paciencia, sería muy útil el envío por email (escaneado o incluso una foto en la que se lea bien el texto) o por correo convencional, una copia de todos o alguno de los siguientes documentos:

1. El último informe clínico general que tenga.
2. Si han tenido que hacerle algún cateterismo o cirugía desde el año 2000, nos sería muy útil si nos puede mandar los informes de los procedimientos.
3. El informe de la resonancia magnética cardíaca o prueba de medicina nuclear (si es usted portador de marcapasos) para valorar la función de su corazón de forma más exacta.

Mi email es: [svillagra.cardiologiainfantil@gmail.com](mailto:svillagra.cardiologiainfantil@gmail.com)

Mi móvil personal: 627 069 457

Si les resulta más cómodo mandarlo por correo **postal** convencional, pueden remitirlo: a:

A la atención de la

Dra. Sandra Villagrà. Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Ramón y Cajal.  
Planta 11 derecha. Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100. 28034 Madrid

En nombre del equipo de Cardiología y Cirugía Cardíaca Infantil del Ramón y Cajal, y en el mío propio como responsable de la investigación, le agradecemos mucho su colaboración.

En los próximos días me intentaré poner en contacto con usted para comprobar el correcto recibo de este email y para aclarar cualquier duda que pudiera tener.

Un cordial saludo,

**Dra. Sandra Villagrà Albert**

Cardiología Pediàtrica

Hospital Ramón y Cajal

Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100. 28034 Madrid

## CUESTIONARIO

¿Cómo se encuentra de salud actualmente?

No tengo síntoma alguno y hago vida normal ☐

Tengo síntomas:

Mareos ☐ Palpitaciones ☐ Catarros ☐ Síncopes ☐

Me canso:

Con grandes esfuerzos ☐ Con pequeños esfuerzos ☐ En reposo ☐

¿Tiene algún tipo de limitación?:

¿Qué tratamiento tiene?

¿Le han sometido a ablación de su arritmia?

¿Le han sometido a cardioversión?

¿Le han implantado un marcapaso? ¿En qué fecha?

Ha sido reoperado o sometido a un procedimiento percutáneo? ¿En qué fecha?

¿Cual fue la causa?

¿Le han realizado alguna resonancia magnética?. ¿En qué fecha?

¿Le han realizado alguna prueba de Medicina Nuclear? ¿En qué fecha?

Fecha de la última revisión

**SI DE ANTEMANO SABEMOS QUE HA FALLECIDO SE DIRIGE EL CUESTIONARIO  
A LOS FAMILIARES**

Fecha del fallecimiento.....

Causa del Fallecimiento.....

¿Ha sido muerte súbita?.....

¿Ha sido por reintervención?.....

Cualquier comentario.....

## Anexo 5º.

---

Cuestionario para los cardiólogos responsables de  
pacientes seguidos en otros hospitales diferentes al  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

### **PACIENTES OPERADOS DE MUSTARD**

Dr./Dra.....

Responsable del paciente: .....

Madrid a.....

Querido compañero:

Estoy haciendo la tesis doctoral sobre los pacientes operados con técnica de Mustard en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Mi mayor interés está en la evolución tardía.

Como responsable cardiológico de este paciente, te agradecería, si es posible, me proporcionaras información sobre el mismo. Te incluimos este cuestionario con el ánimo de facilitar tu información, pero si te resulta más cómodo puedes enviar copia de los informes clínicos, todos los que tengáis, incluido los de RM y MN y ya me encargo yo de cumplimentarlo. Si tengo alguna duda te llamaría por teléfono. Los datos más importantes son los de la última revisión, pero sería interesante que nos informes incluso con fechas, de la evolución en varias revisiones.

Por supuesto he hablado por teléfono y comunicado por email con este paciente, que me autoriza a contactarte y solicitar información sobre él. Esta investigación está también autorizada por el Comité de Ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Gracias de antemano.

## CUESTIONARIO

Ha fallecido ..... ☐  
No ha fallecido ..... ☐

### EN CASO DE FALLECIMIENTO

Fecha del fallecimiento..... Causa del Fallecimiento.....

¿Ha sido muerte súbita?..... ¿Ha sido por reintervención?.....

¿Clínica de insuficiencia cardiaca?.....

Tratamiento farmacológico.....

Edad en años..... Tiempo Mustard-Fallecimiento (años).....

### PARA TODOS LOS PACIENTES, INCLUIDOS LOS FALLECIDOS

#### **ARRITMIA**

Ritmo sinusal ..... ☐

Arritmia ..... ☐

Si arritmia: Disfunción sinusal ☐ Taquiarritmia ☐ BAV ☐



Si disfunción sinusal o BAV:

En una revisión y en la siguiente sinusal ☐

En al menos dos revisiones ☐

Si episodio de taquiarritmia:

Fibrilación auricular ☐

Flutter ☐

Taquicardia de la unión ☐

Taquicardia supraventricular ☐

Taquicardia ventricular sostenida ☐

Taquicardia ventricular no sostenida ☐

Fecha de inicio de la arritmia y/o episodio taquicardia documentada.....

Edad en años en el momento de inicio de la arritmia.....

Tiempo en años desde el Mustard hasta el inicio de la arritmia .....

Tratamiento:

Farmacológico ☐

Marcapaso ☐

Ablación ☐

Cardioversión ☐

☐  
DAI

Fecha de implante de marcapaso/DAI....

Tipo de marcapaso/DAI .....

Edad años en el implante de marcapasos....

Tiempo años desde el Mustard hasta el implante de marcapaso .....

Comentario evolutivo sobre arritmias:

### **DISFUNCIÓN VD**

#### Función VD por Ecocardiograma

Normal ☐ Disfunción leve ☐ Disfunción moderada ☐ Disfunción severa ☐

TAPSE.....dp/dt.....

#### Función VD por RM /MN

RM ☐ MN ☐

Fecha de la RM/MN.....

Normal ☐ Disfunción leve ☐ Disfunción moderada ☐ Disfunción severa ☐

FE% indexado.....

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca.....

Comentario evolutivo sobre Disfunción del VD:

### **INSUFICIENCIA VALVULAR TRICUSPIDEA (ecocardiograma)**

Normal ☐    Insuf. leve ☐    Insuf. moderada ☐    Insuf. severa ☐

Comentario evolutivo sobre insuficiencia tricuspídea:

### **LESIONES RESIDUALES**

Lesiones residuales

No ☐    Si ☐

Si lesión residual:

Obstrucción cavas ☐    Obstrucción vvpp ☐    Cortocircuito ☐    EP ☐

Grado EP: Leve ☐    Moderada ☐    Severa ☐

Reoperación No ☐    Si ☐

Fecha de la reoperación

Causa de la reoperación

Técnica y comentario de la reoperación

Edad en años en la reoperación.....

Tiempo en años Mustard-Reoperación....

Procedimiento percutáneo No ☐ Si ☐

Fecha del procedimiento percutáneo

Causa del procedimiento percutáneo

Técnica y comentario del procedimiento percutáneo

Edad en años en p. percutáneo..... Tiempo en años Mustard-Proc. percutáneo....

Comentario evolutivo sobre lesiones residuales:

## **HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Presión AP estimada en ECO.....

Tratamiento anti hipertensivo pulmonar .....

## **SITUACIÓN CLÍNICA**

Asintomático ☐ Sintomático ☐

Si síntomas

Disnea ☐ Mareos ☐ Palpitaciones ☐ Catarros ☐

Síncopes ☐

Clase funcional NYHA

Clase I ☐ Clase II ☐ Clase III ☐ Clase IV ☐

Tratamiento farmacológico. Cualquiera: No ☐ Si ☐

Comentario evolutivo sobre situación clínica:

## **ERGOMETRÍA**

METS ...

Frecuencia cardiaca basal

Frecuencia cardiaca máxima

Síntomas durante la ergometría

Arritmia durante la ergometría

**BNP**

BNP ..... Rango normal en su laboratorio .....

**SEGUIMIENTO**

Fecha de la última revisión

Edad en años en la última revisión

Tiempo en años Mustard-última revisión

# CURRICULUM VITAE

---

## Datos personales

---

Nombre y apellidos: Sandra Villagrà Albert

Fecha de nacimiento: 6 de agosto de 1978

Lugar de nacimiento: Madrid

D.N.I.: 14302810-F

Estado civil: Casada. Hijos: 3

Dirección: c/ Sorolla, 67, 2 B. 28222 Majadahonda. Madrid

Móvil: 627 069 457

Email: [svillagra.cardiologiainfantil@gmail.com](mailto:svillagra.cardiologiainfantil@gmail.com)

Carnet de conducir B1 y vehículo propio

## Formación académica

---

- Bachiller superior y C.O.U. con Matrícula de Honor en el colegio Estudio de Madrid.
- Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1996-2002).
- Cursos de Doctorado y Suficiencia Investigadora (DEA) con Sobresaliente por la Universidad de Salamanca. Noviembre de 2005.

## Actividad profesional

---

1. Especialista en Pediatría y áreas Específicas en el Hospital Universitario de Salamanca (2003-2007).
2. Especialidad de Cardiología Pediátrica en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid desde diciembre de 2006 a diciembre de 2008.
3. Acreditada como Card loga infantil por la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC). (N 12/020)
4. Cardiología Pediátrica en el Hospital Universitario de Getafe de Marzo a Diciembre de 2008.
5. Cardiología Pediátrica y fetal en el Hospital Universitario de Puerta de Hierro Majadahonda desde diciembre de 2008 hasta julio del 2013, creando la Unidad de Miocardiopatías hipertróficas familiares junto con los de cardiología de adultos.
6. Cardiología Pediátrica (incluyendo trasplante cardíaco y asistencia ventricular) y fetal en el Hospital Universitario de La Paz desde Agosto de 2013 hasta marzo de 2014.
7. Cardiología Pediátrica y cardiopatías congénitas del adulto en el Hospital Universitario de Ramón y Cajal desde Marzo de 2014 hasta la actualidad.

8. Cardiología Pediátrica y fetal en la Unidad de Cardiopatías Congénitas (UCC) en el Hospital Universitario de Montepríncipe, desde Julio de 2007 hasta la actualidad.
9. Profesor colaborador en la Facultad de Medicina de la Universidad San Pablo-CEU en el Hospital Madrid-Montepríncipe, en la asignatura de Patología Médica I, desde el 2011 hasta la actualidad.

## **Actividades científicas y de investigación**\_\_\_\_\_

1. Publicaciones: 5
2. Actividad investigadora: 4 (Participación)
3. Comunicaciones en Congresos:
  - a. Nacionales: 54
  - b. Internacionales: 6
4. Pertenencia a sociedades científicas, grupos o comités de expertos:
  - a. Miembro de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC).
  - b. Perteneciente al Grupo Registro de Pacientes con Hipertensión Pulmonar Pediátrica (REHIPED)
  - c. Perteneciente al Grupo de Cardiología Clínica de la SECPCC.
  - d. Miembro del Grupo de Cardiología Fetal de la SECPCC.
  - e. Miembro de la Sociedad Española de Pediatría (AEP).
  - f. Miembro de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP).

## **Actividad de formación** continuada \_\_\_\_\_

1. Asistencia a cursos y jornadas: 93
2. Asistencia a congresos: 14

## **Actividad Docente**\_\_\_\_\_

1. Profesor colaborador en la Facultad de Medicina de la Universidad San Pablo-CEU en el Hospital Madrid-Montepríncipe, en la asignatura de Patología Médica I: *Cardiopatías Congénitas*: Fisiopatología clínica y diagnóstico, desde el 2011 hasta la actualidad.
2. Conferencias en mesas redondas, jornadas y cursos de formación y actualización: 20

## **Otros méritos** \_\_\_\_\_

1. Inglés nivel medio-alto.
2. Informática: a nivel de usuario